

**VALIDIERUNG DES CFABD-SCORES 3.0, EINEM NEUEN FRAGEBOGEN ZUR
ERFASSUNG DER ABDOMINELLEN BETEILIGUNG BEI MUKOVISZIDOSE**

**Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades**

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Elisa Zeman

geboren am 26.01.1990 in Berlin

Gutachter

1. Prof. Dr. Jochen G. Mainz (Neuruppin)
2. Prof. Dr. Hans-Joachim Mentzel (Jena)
3. apl. Prof. Dr. Ansgar Malich (Nordhausen)

Tag der öffentlichen Verteidigung: 06.07.2020

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	6
2	Einleitung	8
2.1	Epidemiologie	10
2.2	Genetik	11
2.3	Klinisches Bild.....	14
2.3.1	Manifestation im respiratorischen System	14
2.3.2	Manifestation im gastrointestinalen System	15
2.3.3	Manifestation im Skelettsystem	17
2.3.4	Manifestation in den Fortpflanzungsorganen.....	18
2.3.5	Manifestation in den Schweißdrüsen	19
2.4	Diagnostik	19
2.4.1	Neugeborenen-Screening.....	20
2.4.2	Pilocarpin-Ionotophorese	21
2.4.3	Genetische Analyse	21
2.4.4	Klinische Diagnosestellung	22
3	Ziel der Arbeit	22
4	Methodik.....	24
4.1	Datenerhebung und Aufbau des Fragebogens	24
4.1.1	Anamnестische Daten.....	25
4.1.2	Aktuelle abdominelle Symptome in den letzten 3 Monaten	25
4.1.3	Nahrungsmittelunverträglichkeiten	28
4.1.4	Auswertung/ statistische Methoden	28
4.2	Darstellung der gesunden Kontrollgruppe und des Patientenkollektivs	29
4.2.1	Rekrutierung der beiden Kollektive sowie Ein- und Ausschlusskriterien .	29
4.2.2	Gesundes Kollektiv und CF-Patienten im Detail.....	32
5	Ergebnisse	33
5.1	Analyse der psychometrischen Kriterien	34
5.1.1	Validität	34
5.1.2	Reliabilität	36

5.2	Auswertung der beiden Kollektive: Gesunde vs. CF-Patienten.....	37
5.2.1	CFAbd-Score 3.0	37
5.2.2	Gewichtung der verschiedenen Domains und Betrachtung der einzelnen Items	38
5.2.3	Subanalysen CF-Patienten	40
5.2.4	Sensitivität, Spezifität und Cut-off	42
6	Diskussion	45
6.1	CFAbd-Score 3.0 und gastrointestinale Symptome bei CF-Patienten im Zusammenhang zum CFQ-R und PedsQL	45
6.2	Unterschiede zwischen Gesunden und CF-Patienten	47
6.3	Ausblick	52
7	Schlussfolgerungen	52
8	Literatur- und Quellenverzeichnis	53
9	Anhang	57
	Danksagung.....	59
	Ehrenwörtliche Erklärung	62

Abkürzungsverzeichnis

ABPA	Allergische bronchopulmonale Aspergillose
AUC	Area under the curve
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
CF	Zystische Fibrose, engl. Cystic fibrosis
CFRD	Cystic fibrosis related diabetes
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised
DIOS	Distales intestinales Obstruktionssyndrom
EPI	Exokrine Pankreasinsuffizienz
GER	Gastroösophagealer Reflux
GERD	GER disease
IRT	Immunreaktives Trypsinogen
MI	Mekoniumileus
NRS	Numerische Rating Skala
PAP	Pankreas-assoziiertes Protein
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales
PERT	Pankreasenzym-Ersatztherapie
PI	Pankreasinsuffizienz
PPI	Protonenpumpeninhibitor
PS	Pankreassuffizienz
ROC	Receiver-Operating-Characteristic
VAS	Visuelle Analogskala
QoL	Quality of life

1 Zusammenfassung

Wissenschaftlicher Hintergrund und aktueller Forschungsstand

Während die fortschreitende Lungenzerstörung, die über 90% der Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Zystischer Fibrose (CF) ausmacht, im Mittelpunkt der CF-Forschung stand, wurden die extrapulmonalen Manifestationen in der Vergangenheit eher als sekundäres Problem behandelt. Durch die enorm verbesserten Therapieoptionen und die damit steigende Lebenserwartung der CF-Patienten rücken diese allerdings immer stärker in den klinischen und wissenschaftlichen Fokus. Das Team des Jenaer CF-Zentrums hat einen Fragebogen (CFAbd-Score) entwickelt, um die komplexe gastrointestinale und abdominelle Beteiligung bei Patienten mit CF qualitativ und quantitativ zu erfassen. Ziel ist, ein einfaches und aussagekräftiges Werkzeug für die klinische und wissenschaftliche Arbeit mit CF-Patienten zur Verfügung zu stellen.

Fragestellung und Ziele

In vorangegangenen Studien wurde der Nachweis der inhaltlichen Gültigkeit des Fragebogens erbracht, indem Zusammenhänge des Scores mit dem Genotyp, der klinischen Vorgeschichte, mit Laborparametern und Sonographie-Befunden der CF-Patienten abgeleitet wurden. Die vorliegende Arbeit ist Teil des Validierungsprozesses und vergleicht die Ergebnisse der von Gesunden ausgefüllten Fragebögen mit denen des Patientenkollektivs (Prüfung der Known-groups-Validität). Hauptziel ist zu evaluieren, ob der Fragebogen spezifisch genug ist, um Unterschiede zwischen CF-Patienten und Gesunden herauszuarbeiten. Darüber hinaus wurden empirisch weitere Gütekriterien wie faktorielle Validität und Reliabilität geprüft. Die erfragten 31 Items/Symptome beziehen sich bei dieser Version des Fragebogens auf die vergangenen 3 Monate.

Methodik

Zunächst wurde der Score für CF-Patienten (n=104, ≥6 Jahre) und gesunde Probanden (n=176, ≥6 Jahre) ermittelt und verglichen. Der Score steigt mit Symptommhäufigkeit und -schwere. Die relativen Häufigkeiten und Ausprägungen einzelner Symptome wurden mittels Chi²-Tests verglichen. Zur Beurteilung der Trennschärfe des Fragebogens wurde eine Grenzwertoptimierungskurven-Analyse (ROC-Kurven-Analyse)

durchgeführt. Mittels Faktorenanalyse wurde die dimensionale Struktur des Messinstruments auf dem Patientendatensatz überprüft. Für die Reliabilitätsprüfung wurde die interne Konsistenz mittels Cronbach's alpha (α) bestimmt.

Ergebnisse und Diskussion

Zwischen CF-Patienten und Gesunden bestehen signifikante Unterschiede sowohl im Hinblick auf den Score als auch auf einzelne Symptome. Die ROC-Kurven-Analyse ergab mit 71%iger Trennschärfe eine mittelmäßige bis gute Diskrimination beider Kollektive. Der Cut-off-Wert mit bestem Sensibilitäts-zu-Spezifitäts-Verhältnis lag bei 16,7 Score-Punkten; 60% der CF-Patienten lagen oberhalb und 76% der Gesunden unterhalb dieses Wertes. Auf Basis der Faktorenanalyse ließen sich 4 Domains extrahieren, in die die einzelnen Symptome/Items gruppiert wurden: Gastrointestinale Beschwerden (9 Items), Stuhlcharakteristika (7 Items), Appetitlosigkeit (6 Items) und Lebensqualität (9 Items). Für alle Domains lag der Cronbach's α -Koeffizient $>0,65$.

Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass der CFAbd-Score 3.0 auf dieser Entwicklungsstufe bereits spezifisch genug ist, um Unterschiede zwischen CF-Patienten und Gesunden herauszuarbeiten. Die Prüfung der Konstruktvalidität und Reliabilität bildet die Grundlage für die Weiterentwicklung und Verbesserung des Fragebogens. Mit dieser Arbeit ist ein wichtiger Schritt im Validierungsprozess des CFAbd-Scores gemacht worden. Ziel ist, den CFAbd-Score als standardisierten Fragebogen für die klinische und wissenschaftliche Arbeit zu etablieren.

2 Einleitung

Die häufigste angeborene, nicht heilbare und frühletale Erkrankung in Deutschland ist die Mukoviszidose, auch Zystische Fibrose genannt (engl.: cystic fibrosis, CF). Es handelt sich um eine autosomal rezessive Erkrankung. Der CF liegen verschiedene Mutationen in einem Gen zugrunde, welches für den sogenannten cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) kodiert. Bislang sind über 2000 verschiedene Mutationen bekannt (Schwarz und Staab 2015), von denen ca. 281 CF-relevant sind (Castellani 2013). Das CFTR-Protein ist ein cAMP-abhängiger Kanal in der Zellmembran von Epithelzellen und sezernierenden Zellen exokriner Drüsen, dessen Hauptaufgabe der transepitheliale Transport von Chlorid- und Bicarbonationen ist. Er ist somit wichtiger Regulator der respiratorischen und gastrointestinalen mukoziliären Clearance sowie der Alkalisierung des magensauren Chymus im Dünndarm (Borowitz 2015). Der CFTR-Funktionsverlust (Abbildung 1) betrifft alle sekretorischen und absorptiven Epithelzellen mit der Folge einer Multiorganmanifestation der CF (Abbildung 2).

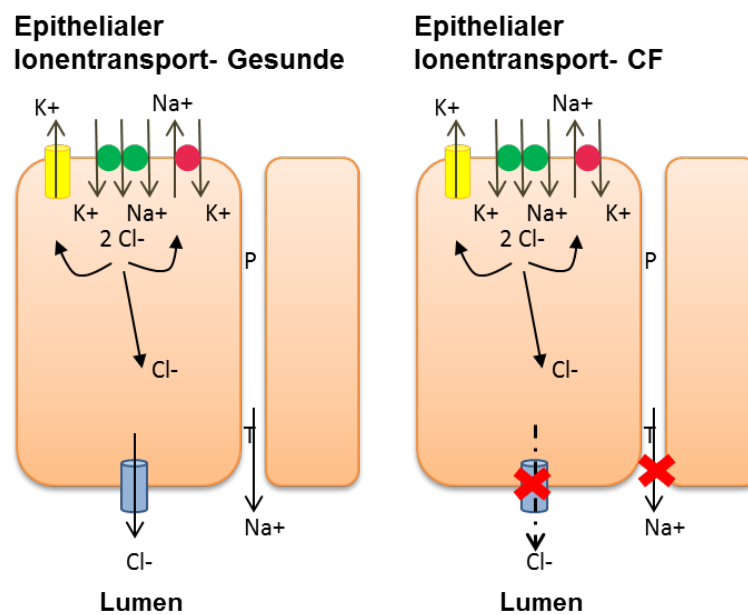


Abbildung 1: Schematische Darstellung des epithelialen Ionentransports bei Gesunden und bei Zystischer Fibrose Patienten.

Adaptiert nach (Donaldson und Boucher 2006). Illustration: E. Zeman

Im Vordergrund der CF steht die pulmonale Erkrankung, da nach wie vor über 90% der Morbidität und Mortalität durch die chronisch-progressive Lungenerkrankung bestimmt werden (Kreuter et al. 2016). Das Hauptproblem ist der fortschreitende Funktionsverlust der verschleimten Lungen aufgrund immer wiederkehrender Infektionen.

Durch die enorm verbesserten Therapieoptionen und damit steigende Lebenserwartung der CF-Patienten rücken allerdings die extrapulmonalen Manifestationen, die in der Vergangenheit eher als sekundäres Problem behandelt wurden, immer stärker in den klinischen und wissenschaftlichen Fokus (Stern 2013). Zentrales Organ der abdominalen Beteiligung ist das Pankreas, in dem der Bicarbonat-getriebene Fluss des enzymreichen Pankreassaftes in das Duodenum gestört ist. Permanent verminderte Alkalisierung führt zur Präzipitation der Sekrete, die die Ausführungsgänge verstopfen und autodigestive sowie entzündliche Prozesse einleiten. Die fortschreitende Schädigung des Pankreas beginnt bereits *in utero* (Dockter 2004). Etwa 87% der CF-Patienten entwickeln in Abhängigkeit vom Genotyp eine exokrine Pankreasinsuffizienz (Nährlich et al. 2017) und werden lebenslang Pankreasenzyme supplementieren müssen, um eine Fehlernährung und Gedeihstörungen zu vermeiden. Mit der Pankreasinsuffizienz eng verbunden sind pathophysiologische Veränderungen der Leber und damit assoziierte Störungen des Lipid- und Glukosestoffwechsels, die wiederum Konsequenzen für die Entstehung von chronisch-entzündlichen Prozessen und Diabetes haben. Die früheste abdominelle und pathognomonische Manifestation der CF ist der Mekoniumileus (MI), von dem 13% bis 17% der Neugeborenen mit CF betroffen sind (van der Doef et al. 2011). Die Diagnose MI erhöht das Risiko für eine spätere Entwicklung von fibrotischen, malignen Umbauprozessen und Verschlusserkrankungen des Darms. Aber auch die rekurrenten Antibiosen verursachen Darmprobleme, in dem sie das Gleichgewicht der Mikrobiota stören. Alle diese Manifestationen verursachen Symptome, die bislang allerdings nicht systematisch erfasst wurden. Aus diesem Grund hat das Team des CF-Zentrums des Jenaer Universitätsklinikums einen Fragebogen entwickelt, mit dessen Hilfe die abdominalen Beschwerden qualitativ und quantitativ erfasst werden sollen.

Die vorliegende Arbeit ist Teil des Validierungsprozesses und vergleicht die Ergebnisse der von Gesunden ausgefüllten Fragebögen mit denen des Patientenkollektivs. Ziel ist zu evaluieren, ob der Fragebogen spezifisch genug ist, um Unterschiede zwischen CF-Patienten und Gesunden herauszuarbeiten.

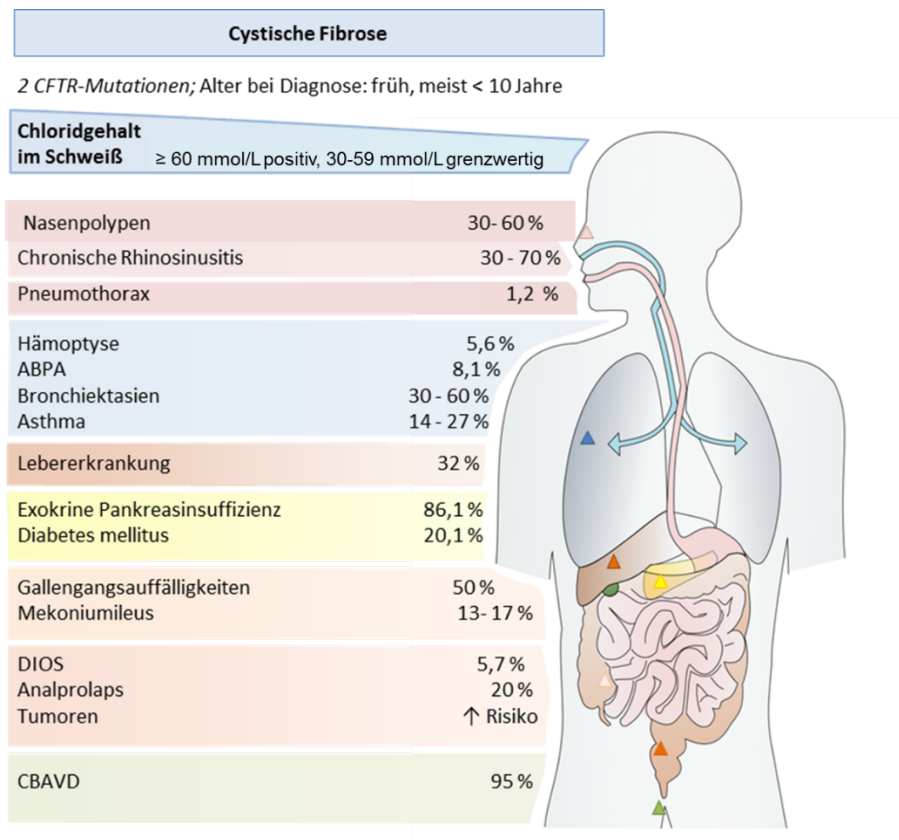


Abbildung 2: Überblick über die klinische Manifestation der Mukoviszidose. (ABPA= allergische bronchopulmonale Aspergillose, DIOS= Distales intestinales Obstruktionsyndrom, CBAVD= Congenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens). Adaptiert nach (Heinemann et al. 2016). Illustration: E. Zeman

2.1 Epidemiologie

In Deutschland werden derzeit etwa 6100 CF-Patienten im Mukoviszidose-Register geführt (Nährlich et al. 2017); in Europa sind ca. 20.000 Betroffene registriert (Olesen et al. 2010).

Laut Deutschem Mukoviszidose-Register betrug 2015 der Anteil an Erwachsenen 56,5%, wobei 51,8% der Erkrankten männlich sind. Das mittlere Alter der Patienten betrug 2015 einundzwanzig Jahre.

Die Wahrscheinlichkeit der Geburt eines Kindes mit CF beträgt in Deutschland ca. 1:4000. Die Prävalenz liegt bei 0,01% (Manns und Schneidewind 2016). Die Mukoviszidose ist zwar die häufigste letal verlaufende Stoffwechselerkrankung hellhäutiger Menschen, jedoch wird sie zu den seltenen Erkrankungen gezählt, welche mit einer Prävalenz von <0,05% definiert werden.

Da es sich um einen autosomal rezessiven Erbgang handelt, tritt die Erkrankung nur dann auf, wenn von beiden Eltern je ein defektes Chromosom an das Kind vererbt

wird. Die Häufigkeit gesunder Träger von krankheitsverursachenden Mutationen im *CFTR*-Gen wird auf 2%-5% der Bevölkerung geschätzt (Kreuter et al. 2016). Laut Bundesverband für Cystische Fibrose werden pro Jahr etwa 160 Kinder mit Mukoviszidose in Deutschland geboren (Nährlich et al. 2016).

Die Erkrankung ist zwar heute noch nicht heilbar, sie ist aber multidisziplinär behandelbar. Dank der Fortschritte in der Diagnostik, der Behandlung mit Antibiotika, der Substitution von Pankreasenzymen und der Möglichkeiten der Physio- und Inhalationstherapie stieg die Überlebenswahrscheinlichkeit in den letzten Jahren immer weiter an (von der Hardt et al. 2012). Abbildung 3 zeigt, wie von 1940 die mediane Lebenserwartung von nicht einmal einem Jahr (Sens et al. 2009) bis 2012 auf bereits 40 Jahre (Sens und Stern 2012b) angestiegen ist.

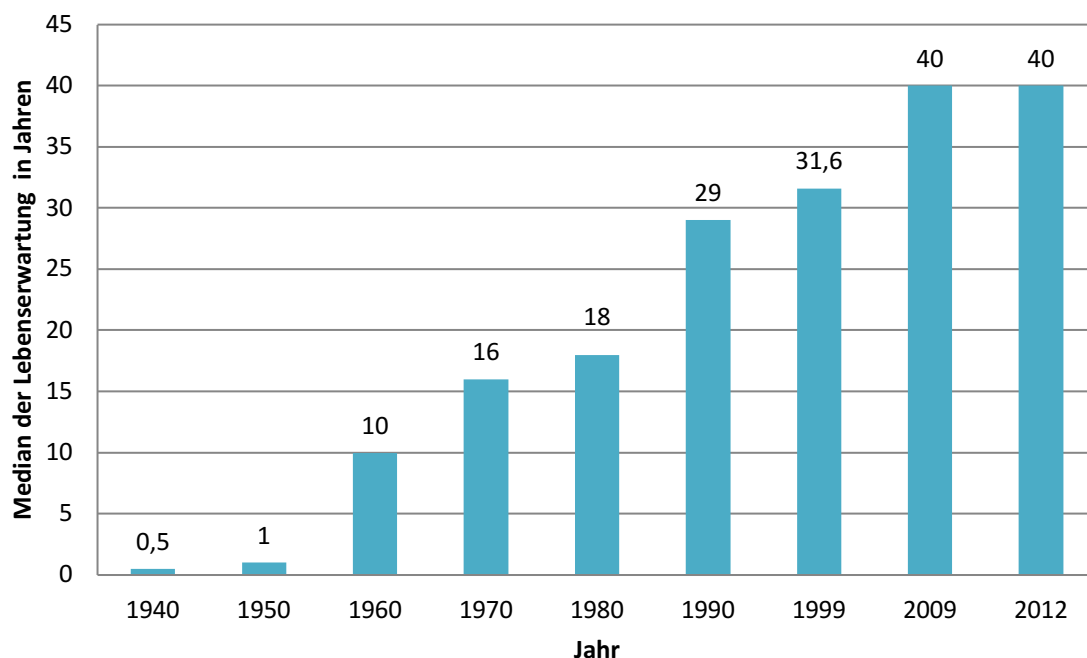


Abbildung 3: Median der Lebenserwartung in Jahren von 1940 bis 2012

2.2 Genetik

Auf dem langen Arm des Chromosoms 7 befindet sich der Genlokus, der das *CFTR*-Gen trägt. Das CFTR-Protein ist ein integrales Protein aus der Familie der ABC (ATP-binding cassette) Membran-Transporter-Proteine, welches einen cAMP-abhängigen Chloridkanal bildet. Das Protein dient als Anionenkanal niedriger Leitfähigkeit für den Transport von Chlorid- und Bikarbonationen durch epitheliale Membranen exokriner Drüsen. Das Protein reguliert weiterhin die Aktivität von Natriumkanälen und Teile des Membranlipidstoffwechsels (Kleme und Levy 2015). Ebenso ist das CFTR-Protein an

der Bindung, Endozytose und Eliminierung von Problemkeimen wie *Pseudomonas aeruginosa* beteiligt (Pier et al. 1997).

Das *CFTR*-Gen kodiert für ein Protein mit einer Länge von 1480 Aminosäuren. Weltweit sind > 2000 Mutationen bekannt (Manns und Schneidewind 2016). Jedoch treten die meisten Mutationen nur sehr selten auf und nur etwa 281 dieser Mutationen sind als krankheitsverursachend erkannt. Die häufigste Mutation ist F508del mit einer relativen Häufigkeit von 67,5% in Deutschland (Sens und Stern 2012b), der an Position 508 die Kodierung für Phenylalanin fehlt. Dadurch wird die Konformation des CFTR-Proteins beeinflusst. Die zweithäufigste Mutation mit einer relativen Häufigkeit von 1,8% (Sens und Stern 2012b) ist R553X.

Die Ausprägung des Gendefekts ist sehr variabel. Der CFTR-Chloridkanal kann komplett fehlen oder in seiner Aktivität gemindert sein. Das Erscheinungsbild der Erkrankung wird durch die Mutationsklasse bestimmt. Es sind fünf bis sechs verschiedene Mutationsklassen zu unterscheiden (Rodeck und Zimmer 2013). Abbildung 4 zeigt schematisch die verschiedenen CFTR-Proteinbeeinträchtigungen durch die unterschiedlichen Mutationsklassen.

Klasse I: Es handelt sich um Mutationen, die durch Stopp-Codon oder Frameshift-Mutationen zu einem frühzeitigen Abbruch der mRNA-Translation führen. Dadurch ist die CFTR-Proteinsynthese fehlerhaft und es wird kein CFTR produziert.

Klasse II: Diese Mutationsklasse betrifft die Reifung und den Transport der CFTR-Ionenkanals. Die F508del Mutation ist die häufigste Mutation in Deutschland und gehört zu dieser Klasse. Charakterisierend ist die Deletion eines Phenylalanins an Position 508, was zu einer Fehlfaltung des Proteins im endoplasmatischen Retikulum führt. Durch das endoplasmatische Retikulum wird der proteosomale Abbau des fehlerhaften Proteins gesteigert, was zu einer starken Reduktion des Kanal-Proteins in der apikalen Zellmembran apokriner Drüsen führt.

Klasse III: Diese Mutation führt zu einer reduzierten Aktivierbarkeit des CFTR-Proteins. Ursache ist eine Substitution der Aminosäure Glycin durch Asparaginsäure. Dadurch ist die Bindung von ATP vermindert und führt zu einer stark verminderten Chloridleitfähigkeit. Vertreter dieser Klasse ist die Mutation G551D mit einer relativen Häufigkeit von 1,4% (Sens und Stern 2012b). Sie lässt sich in Deutschland durch das

aktuell zugelassene Ivacaftor (Kalydeco®) erfolgreich behandeln (Matthys und Seeger 2008).

Klasse IV: Der Chloridkanal wird zwar an der Zellmembran exprimiert, allerdings ist die Durchlässigkeit für Chloridionen stark eingeschränkt.

Klasse V: Funktionsunfähige Proteine entstehen primär durch Defekte im Promotor, aber auch Veränderungen des Spleißvorgangs sind möglich.

Klasse VI: Diese Mutationsklasse ist sehr selten. Es wird zwar funktionsfähiges CFTR-Protein an der Zellmembran exprimiert, jedoch ist dieses nicht stabil. Die Insertionszeit des Proteins in der Membran ist verkürzt (Hirsch und Wagner 2013).

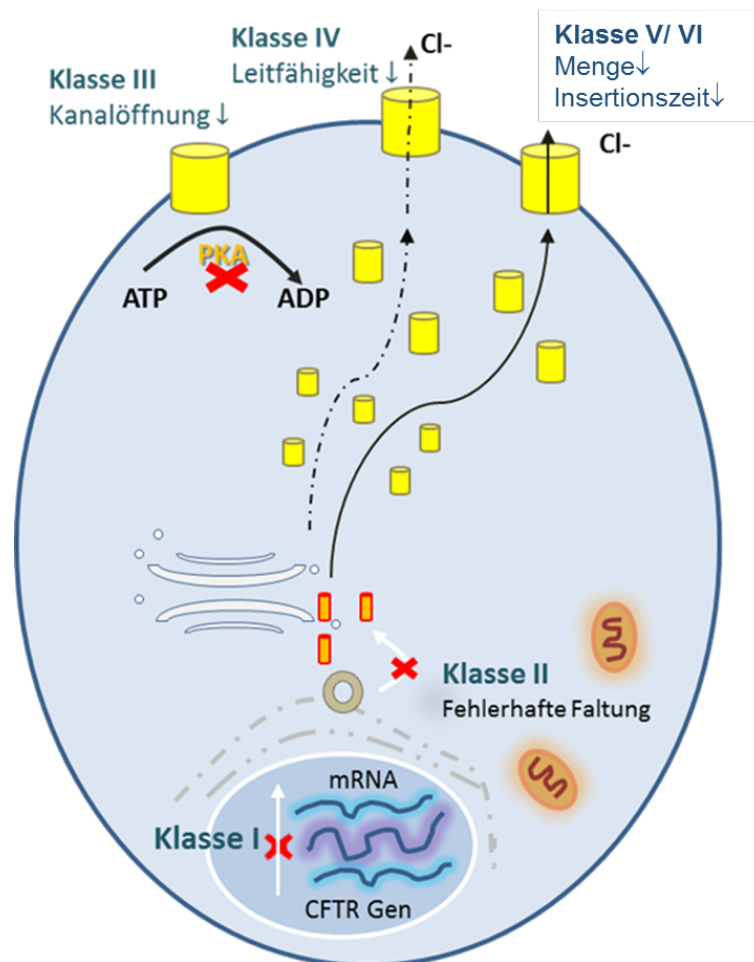


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Mutationsklassen des CFTR- Gens
Adaptiert nach (Heinemann et al. 2016). Illustration: E. Zeman

Da bei Patienten der Mutationsklassen eins bis drei ein ausgeprägter Mangel an CFTR-Protein besteht, sind diese mit einem stärker ausgeprägten Phänotyp assoziiert. Im Gegensatz verfügen Patienten der Mutationsklassen vier bis sechs noch über rele-

vante Mengen an funktionstüchtigem CFTR-Protein, was die Erkrankung milder ausprägen lässt. Besitzen Patienten Mutationen beider Mutationsgruppen, ist die Schwere des Krankheitsverlaufs nicht vorhersehbar (Barrio 2015).

Durch die Mutationen kommt es zu einer Transportstörung von Salz und Wasser durch die epithelialen Membranen. Die intrazelluläre Chloridionenkonzentration steigt durch den gestörten transepithelialen Chloridionentransport an. Die epithelialen Natriumkanäle verstärken daraufhin die Aufnahme von Natrium aus dem extrazellulären Raum in die Zelle. Es findet eine übermäßige Flüssigkeitsverschiebung von extra- nach intrazellulär statt, was folglich eine Flüssigkeitsarmut und Eindickung der Sekrete bedingt. Sekretretention und Obstruktionen der Drüsenausführungsgänge in den entsprechenden Organen sind die Folge.

2.3 Klinisches Bild

2.3.1 Manifestation im respiratorischen System

Durch die Beteiligung an der Regulation des epithelialen Na⁺-Kanals (ENaC) spielt das CFTR-Protein im respiratorischen Epithel eine wichtige Rolle für die normgerechte Befeuchtung und pH-Regulation der Atemwegsoberflächen. Infolge der Mutation ist die Sekretion von Chlorid und Bikarbonat vermindert und die Na⁺-Resorption gesteigert. Wie bereits oben beschrieben sind Mukusobstruktionen der Atemwege die Folge, welche weiterhin in einer **obstruktiven Ventilationsstörung** münden können. Aufgrund der gestörten mukoziliären Clearance von inhalierten Pathogenen und Reizstoffen kommt es zur vermehrten **Besiedlung der Atemwege mit Problemkeimen**. Im Kindesalter dominieren vorwiegend *Staphylococcus aureus* und *Haemophilus influenzae*, bei Erwachsenen lassen sich vorwiegend multiresistente gramnegative Erreger nachweisen (Matthys und Seeger 2008).

Durch Freisetzung von proteolytischen Enzymen wie der Neutrophilen-Elastase bei chronisch neutrophiler Entzündung verändert sich das Lungenparenchym strukturell irreversibel. Es kommt zu **Bronchiektasen** mit einer fortschreitenden Zerstörung des Parenchyms. In der bronchoalveolären Lavage (BAL) zeigen sich bei den meisten Säuglingen mit CF bereits im Alter von drei Monaten eine neutrophile Entzündung und in der Computertomographie der Lunge air trapping, Bronchialwandverdickungen und beginnende Bronchiektasen als strukturelle Lungenparenchymveränderungen.

Klinisch äußert sich dies zunächst durch eine zunehmende Einschränkung der Atemfunktion bis hin zur **respiratorischen Insuffizienz**. Die Mutation führt in den oberen Atemwegen zu einer **chronischen Rhinosinusitis** mit entzündlicher Schleimhautschwellung und Polypen in den Nasennebenhöhlen. Daraus resultierend plagen die Kinder chronische Kopfschmerzen. Im Rahmen der pulmonalen Exazerbationen kommt es im Laufe des Lebens zu einem stetigen Abfall der Lungenfunktion (FEV1). Atelektasen, Pneumothoraces und die allergische bronchopulmonale Aspergillose sind typisch im fortgeschrittenen Krankheitsstadium.

Kennzeichen einer chronischen Hypoxämie sind Uhrglasnägel und Trommelschlegelfinger, welche auf eine pulmonale Hypertonie hin deuten können mit anschließender Rechtsherzdekompensation (Kreuter et al. 2016).

2.3.2 Manifestation im gastrointestinalen System

Der CFTR-Kanal wird auch extrapulmonal in den epithelialen Zellmembranen des Dünn- und Dickdarms exprimiert. Aufgrund des Gendefekts kommt es bei 13%-17% der Neugeborenen mit CF innerhalb der ersten 48 Lebensstunden zu einer Obstruktion des distalen Dünndarms durch visköses Mekonium, man spricht von einem sogenannten **Mekoniumileus**. Symptome sind eine extreme abdominale Vorwölbung, Erbrechen und ein fehlender Abtransport von Mekonium. Auch Darmperforation und Mekoniumperitonitis können bereits intrauterin auftreten (van der Doef et al. 2011).

Im Verlauf der Erkrankung werden im Erwachsenenalter Darmpassagestörungen bis hin zum **distalen intestinalen Obstruktionssyndrom** beobachtet. Die Häufigkeit des Obstruktionssyndroms betrug 2016 laut Deutschem Mukoviszidose Register 5,6% (Nährlich et al. 2016). Faktoren, die zu der Obstruktion beitragen sind eine vermehrte Schleimbildung, eine verlangsamte Passagezeit und eine gestörte Darmmotorik. Bauchschmerzen, fehlende Stuhlentleerung und eine tastbare Masse im rechten Unterbauch bilden die Symptomtrias.

Bei ca. 20% der unbehandelten Kinder unter 5 Jahren kommt es zum akuten **Rektumprolaps**. Dieser lässt sich jedoch fast immer gut reponieren. Im Erwachsenenalter lässt sich dieser gut vermeiden durch eine Pankreasenzymsubstitution (Rodeck und Zimmer 2013).

Etwa ein Drittel der Patienten mit CF leidet an einem **gastroösophagealen Reflux**. Ursache ist ein erhöhter intraabdomineller Druck resultierend aus der Kontraktion der

Bauchmuskeln und des Zwerchfells infolge des schweren Hustenreizes sowie durch die medikamentenbedingte Relaxation des unteren Ösophagussphinkters im Sinne der Therapie der schweren Lungenerkrankung. Patienten klagen über Dysphagie, Sodbrennen, Regurgitation und Gewichtsverlust (Kazemi-Shirazi et al. 2013).

Auch das Pankreas ist betroffen. Laut Deutschem Mukoviszidose Register hatten 2017 87% der CF-Patienten eine **exokrine Pankreasinsuffizienz** (Nährlich et al. 2017). Auf postprandiale Stimulation mit Sekretin und Cholecystokinin werden im exokrinen Pankreas zu wenig Hydrogenkarbonat und Chloridionen in die Ausführungsgänge abgegeben. Wasser- und bikarbonatarmes Sekret bleibt im Drüsengang, fließt nicht ins Duodenum und führt so zur Obstruktion der Gänge, was eine chronisch-destruktive Pankreatitis zur Folge hat, die in die exokrine Pankreasinsuffizienz mündet.

Dies hat eine Malassimilation zur Folge. Die Bereitstellung von Lipase, Kolipase, Trypsin und Chymotrypsin ist stark vermindert. Auch die Bikarbonatsekretion ist stark reduziert. Es resultieren voluminöse, fettige und übelriechende Stühle mit einer hohen Stuhlfrequenz sowie klinische Mangelerscheinungen der fettlöslichen Vitamine. Es kommt langfristig zu Gedeihstörungen und Gewichtsverlust (Somaraju und Solis-Moya 2016).

Auch das **endokrine Pankreas** ist betroffen. Bereits im Alter von zwei Jahren kann es bei CF-Patienten zur Entwicklung eines Diabetes mellitus kommen -**cystic fibrosis related diabetes (CFRD)**. Ursache ist die progressive strukturelle Veränderung des Pankreas, beginnend mit rekurrenten Pankreatitiden gefolgt von einem lipomatösem Stadium bis zum makro- und mikrozystischem Pankreas mit parietalen Kalzifikationen. Schließlich verlieren auch die β -Zellen ihre Funktion, was zu einem relativen Insulinmangel und Hyperglykämien führt (Barrio 2015). Aber auch die Kombination aus erhöhtem oxidativen Stress und der Ansammlung von fehlgefalteten CFTR-Proteinen im Endoplasmatischen Retikulum der beta-Zellen kann sich schädigend auf das Endoplasmatische Retikulum auswirken und zur Apoptose dieser Zellen führen (Galli et al. 2012). Mehr als 15% der erwachsenen CF-Patienten werden dadurch insulinpflichtig (Manns und Schneidewind 2016). Insgesamt betrug der Anteil der Patienten mit CFRD im Jahr 2017 20,6% (Nährlich et al. 2017).

Des Weiteren manifestiert sich die Erkrankung mit steigendem Lebensalter auch **hepatobiliär**. Durch die Obstruktion der Gallengänge mit viskösem Sekret ist der Gallenfluss reduziert, die Galle dickt ein und periduktale Entzündungen resultieren bis hin zur Entstehung einer periportalen Fibrose. Gallengangsauffälligkeiten betreffen bis zu 50% der CF-Patienten. Eine **Cholelithiasis** kann resultieren mit kolikartigen Schmerzen im rechten Oberbauch und Ausstrahlung in den Rücken. Zusätzlich kann eine benigne **Mikrogallenblase** oder eine **seltene distale Gallengangstenose** bestehen (Lavelle et al. 2015).

Besonders bei Malnutrition, Mangel an essenziellen Fettsäuren und CFRD kommt es häufig zu einer **Fettleber** mit Vergrößerung des Organs aber weicher Konsistenz. Dies betrifft bis zu 60% der Patienten (Staufer et al. 2014). Charakteristisch ist die **fokale biliäre Zirrhose**, welche bei ca. 25%-50% der Patienten mit steigendem Alter vorkommt. Sie ist jedoch meist asymptomatisch, kann sich jedoch auch in spezifischen Oberbauchschmerzen rechts äußern.

Die schwerste Form der Leberbeteiligung stellt jedoch die **multilobuläre biliäre Zirrhose** dar, welche mit einer Häufigkeit von 1% bei Kindern und 25% bei Erwachsenen vorkommt. Im Gegensatz zur fokalen biliären Zirrhose ist die Konsistenz der Leber derb. Zusätzlich besteht eine Hepatosplenomegalie. Bei 2% der Erwachsenen CF-Patienten besteht eine portale Hypertension. Spätfolgen dieser Hypertension sind das hepatopulmonale Syndrom und eine pulmonale Hypertonie (Rodeck und Zimmer 2013).

2.3.3 Manifestation im Skelettsystem

Knochen- und Gelenkmanifestationen kommen bei Kindern mit Mukoviszidose häufig vor, bekommen jedoch im Erwachsenenalter zu wenig Aufmerksamkeit. Im Vergleich zu gesunden Menschen ist die Knochenmineraldichte gering. Trotzdem sind die Kalzium- und Phosphatspiegel im Blut und im Urin häufig normal, wobei die Vitamin-D-Werte variieren. Begünstigt wird die Mineralisierungsstörung durch verminderte körperliche Aktivität, schlechten Ernährungszustand, Hypogonadismus sowie chronische Entzündung mit Zytokinfreisetzung und einer therapeutischen Therapie mit Glukokortikoiden.

Das **Frakturrisiko** der Patienten ist **erhöht**, vor allem kommt es zu Frakturen der Rippen, Wirbel, des Femurhalses und der Handgelenke. Es bilden sich Kyphosen der

Wirbelsäule, Patienten verlieren an Körperlänge und klagen über chronische Rückenschmerzen. Ursächlich ist, dass mit steigender Lebenserwartung die Prävalenz für Osteopenie (23,5%), Osteoporose (38%) und Frakturen (34%) steigt (Siwamogsatham et al. 2014).

Arthropathien treten mit einer Häufigkeit von 2%-8,5% auf. Nicht spezifisch, jedoch charakteristisch für die Zystische Fibrose ist eine **pulmonale hypertrophe Osteoarthropathie**, welche mit typischen Fingerveränderungen wie Trommelschlegelfingern und Uhrglasnägeln, periostalen Proliferationen der langen Röhrenknochen (proliferative Periositis) sowie Oligosynovitis der großen Gelenke und Knochen- und Gelenkschmerzen einhergeht. Die hypertrophe Osteoarthropathie korreliert mit der Schwere der Lungenbeteiligung. Davon abzugrenzen ist die **CF-Arthropathie**. Die Erkrankung beginnt im frühen Erwachsenenalter, die Ursache ist unbekannt. Kennzeichnend sind akut entzündliche Veränderungen mit asymmetrischer Beteiligung kleiner und großer Gelenke. Im Gegensatz zur pulmonal hypertrophen Arthropathie besteht keine Korrelation mit dem Schweregrad der pulmonalen Manifestation.

Arthritiden und Hautveränderungen gehören auch zum klinischen Erscheinungsbild. Oft klagen Patienten in der Spätphase über Knieschmerzen bedingt durch das femoropatellare Schmerzsyndrom sowie tiefsitzende Rückenschmerzen (Koch et al. 2008). Im Unterschied zu Gesunden ist der Titer der Rheumafaktoren bei CF-Patienten höher. Antinukleäre Antikörper sind jedoch meist negativ (Botton et al. 2003).

2.3.4 Manifestation in den Fortpflanzungsorganen

Sowohl bei Männern als auch bei Frauen ist die Fertilität deutlich reduziert. Das Vas deferens reagiert am empfindlichsten auf molekulare Läsionen im CFTR-Gen. Mutationen im CFTR-Kanal sind mit einer kongenitalen bilateralen Abwesenheit des Vas deferens (CBAVD) assoziiert, was den Hauptgrund der männlichen Infertilität bei Mukoviszidose darstellt. Dies betrifft 95% der männlichen Personen (Tüttelmann 2010). Es kommt zum Verschluss des Vas deferens und folglich zu einer obstruktiven Azoospermie. Die meisten männlichen CF-Patienten haben aber eine aktive Spermatogenese. Eine weitere Ursache besteht in der Gangatrophie infolge der Obstruktion durch zähflüssige Sekrete (Wang et al. 2017).

Auch die weibliche Infertilität hat letztlich die erhöhte Viskosität des Zervixschleims als Grund, wodurch die Spermienpenetration reduziert ist. Malnutrition kann zu sekundären Phänomenen wie der Amenorrhoe und Anovulation führen, was zum Fertilitätsproblem der Frau beitragen kann. Allerdings sind die meisten Frauen mit Zystischer Fibrose in der Lage, schwanger zu werden und die Schwangerschaft auch auszutragen (Hodges et al. 2008).

2.3.5 Manifestation in den Schweißdrüsen

CFTR-Kanäle sind ebenfalls in den Zellen der Schweißdrüsen lokalisiert. Der Basisdefekt der CF wurde vor allem in den Schweißdrüsen erforscht. Das sekretorische Knäuel der Schweißdrüsen setzt sich aus zwei Typen sekretorischer Zellen zusammen. Plasmaisotoner Primärschweiß wird sowohl nach cholinergem Stimulation als auch nach beta-adrenerger Stimulation sezerniert. Gestört ist die Schweißsekretion bei beta-adrenerger Stimulation. Im Ausführungsgang wird NaCl längs des elektrochemischen Gradienten rückresorbiert. Bei einem Defekt des CFTR-Kanals, der überwiegend zum Chloridtransport beiträgt, ist das Gangepithel nicht mehr für Chloridionen durchlässig, Na⁺-Ionen werden folglich nicht resorbiert. Resultat ist eine erhöhte NaCl-Konzentration im Endschweiß. Dies wird zur Diagnosestellung mit dem Schweißtest genutzt (Palma et al. 2014).

2.4 Diagnostik

Die Diagnosestellung erfolgt überwiegend im Kindesalter. Laut Deutschem Mukoviszidose Register wurde 2015 bei 37,9% der Neugeborenen die Diagnose im Alter von drei Monaten gestellt. Bei 8,6% der Patienten wird die Diagnose erst im Erwachsenenalter (18 Jahre) anhand von Organschäden gestellt.

2010 betrug das mittlere Alter bei Diagnosestellung 5,4 Jahre in Deutschland (Median: 1,5 Jahre) (Sens und Stern 2012b). Die Diagnose Mukoviszidose wird gestellt, wenn eine Person sowohl eine klinische Darstellung der Krankheit als auch Anzeichen einer CFTR-Dysfunktion aufweist. Neben dem neu eingeführten Neugeborenen-Screening seit 2016 sollte zuerst die Pilocarpin-Iontophorese als Goldstandard durchgeführt werden, gefolgt von der genetischen CFTR-Analyse und danach die physiologischen CFTR-Tests in Betracht gezogen werden (Farrell et al. 2017) wie in Abbildung 5 dargestellt.

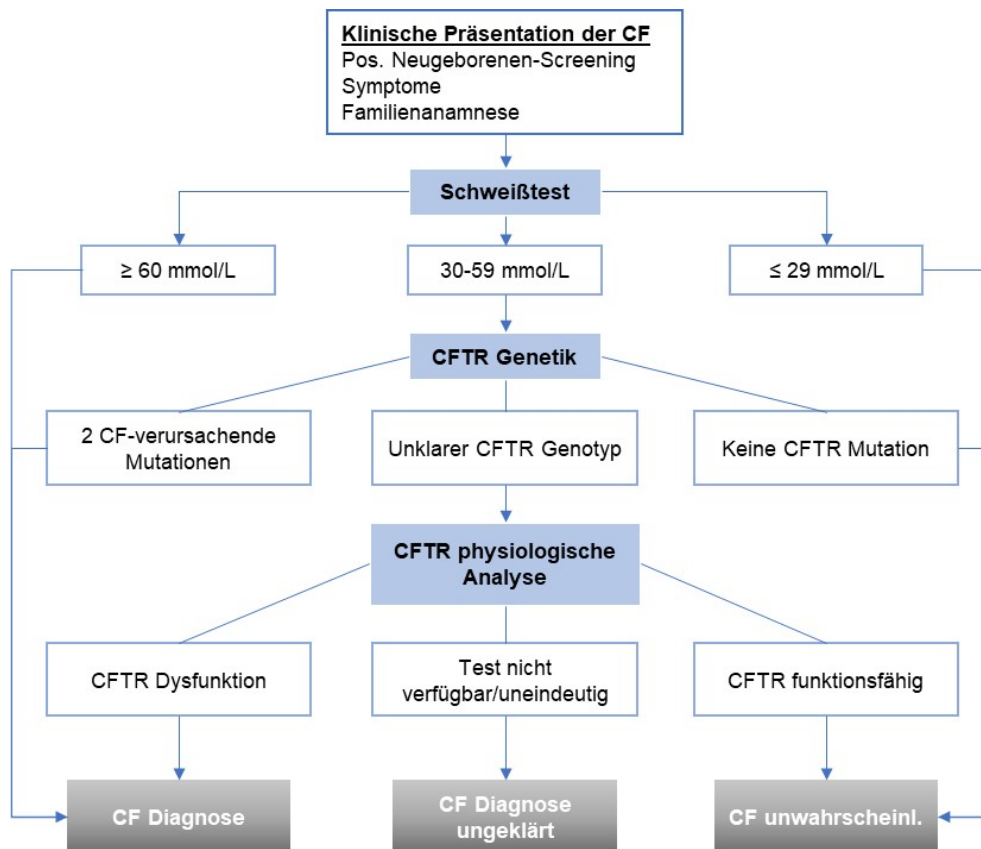


Abbildung 5: Schematische Darstellung der diagnostischen Schritte bei CF
Adaptiert nach (Farrell et al. 2017). Illustration: E. Zeman

2.4.1 Neugeborenen-Screening

Seit September 2016 ist in Deutschland der Beschluss über die Einführung des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose in Kraft getreten, welches an bereits bestehende Untersuchungen für Neugeborene auf andere Stoffwechselerkrankungen gekoppelt ist. Mittels einer Blutprobe aus der Ferse wird in einem mehrstufigen Verfahren zunächst ein sogenannter IRT-Test (Immunreaktives Trypsinogen) durchgeführt, in der zweiten Stufe erfolgt entweder eine erneute Testung des IRT oder eine Durchführung eines PAP- (Pankreas-assoziiertes Protein) oder Gen-Tests. Die letzte Stufe beinhaltet den Schweißtest.

Hintergrund der IRT-Testung ist, dass Trypsinogen vom Pankreas als Vorstufe eines Verdauungsenzyms gebildet und in den Darm abgegeben wird, von wo es in seiner aktiven Form für die Spaltung der Nahrungsbestandteile zuständig ist. Ein gewisser Teil gelangt jedoch auch vom Pankreas direkt in die Blutbahn. Bei CF-Patienten sind die Ausführungsgänge des Pankreas durch den hochviskösen Schleim verstopft, so dass es zu einem Rückstau des Trypsinogens kommt, dieses vermehrt in die Blutbahn gelangt und dort gemessen werden kann. Auch das PAP ist im Blut von Patienten mit

CF erhöht, welches als Stressprotein des erkrankten Pankreas sezerniert wird. Die Sensitivität liegt bei 95% (Rodeck und Zimmer 2013). Ein positives Testergebnis ist jedoch noch nicht diagnosesichernd, ein zusätzlicher Schweißtest muss erfolgen.

Dank des neuen Screenings kann die Erkrankung früher erkannt und behandelt werden. Je früher die Therapie erfolgt, desto positiver wirkt sich dies auf die Prognose aus (Sommerburg et al. 2014).

2.4.2 Pilocarpin-Ionotophorese

Hat sich klinisch der Verdacht einer CF-Erkrankung bestätigt, wird im Anschluss die sogenannte Pilocarpin-Ionotophorese durchgeführt. Dabei handelt es sich um einen Schweißtest. Dieser gilt bis heute als Goldstandard bei einem Verdacht auf Mukoviszidose aufgrund seiner Verfügbarkeit, der altersunabhängigen Durchführbarkeit sowie seiner Kosteneffizienz. Die Sensitivität des Tests liegt bei 96,5%, die Spezifität bei 99% (Naehrlich et al. 2013).

Bestätigt wird der klinische Verdacht durch zwei positive Schweißtests nach Gibson und Cooke. Die Schweißproduktion wird in einem kleinen Hautbereich, meist an der Innenseite des Unterarms oder bei Säuglingen an den Oberschenkeln, durch Auflegen eines Pilocarpin-getränkten Gelatine-Pads und eines Gleichstroms stimuliert. Der Schweiß wird in den Kapillaren gesammelt (30 min) und der Chloridgehalt gemessen. Steigt die Chloridkonzentration im Schweiß über 60 mmol/l so ist diese pathologisch. Werte zwischen 30 und 60 mmol/l sind grenzwertig. Es sollte eine genetische Untersuchung zum Nachweis einer abnormen CFTR-Funktion durchgeführt werden. (Nährlich 2007). Die Höhe der Elektrolyte korreliert jedoch nicht mit der Schwere oder Prognose der Erkrankung (Manns und Schneidewind 2016).

2.4.3 Genetische Analyse

Eine weitere diagnostische Möglichkeit ist die Genetik. Bei klinischer Verdachtsdiagnose Cystische Fibrose wird die molekulargenetische Diagnostik erst nach dem Schweißtest durchgeführt. Die Molekulargenetik erfolgt über Sequenzierung/Teilsequenzierung des CFTR-Gens, dem sogenannten **Next Generation Sequencing**, auch Hochdurchsatz-Sequenzierung genannt. Mittels dieser kann eine immense Parallelisierung des Sequenzierungsprozesses ablaufen, parallel können hunderttausende Genombereiche innerhalb einer Analyse untersucht werden (Lefterova et al. 2016).

Werden CFTR-Mutationen detektiert, so sind nicht alle automatisch krankheitsverursachend. Als krankheitsverursachend für eine CF werden solche angesehen, wo die CFTR-Synthese und/oder -Funktion deutlich beeinträchtigt wird, ein vorzeitiges Stopp-Codon eingefügt wird oder ein oder mehrere Exons deletiert sind (Naehrlich et al. 2013).

Bei grenzwertigen Schweißchloridkonzentrationen im Bereich von 30-59 mmol/l und fehlendem Nachweis von zwei CF-verursachenden CFTR-Kanal-Mutationen ist eine **elektrophysiologische Messung** der Chloridkanalfunktion zur weiteren diagnostischen Einordnung mittels nasaler Potentialdifferenz und/ oder intestinaler Kurzschlussstrom-Messung empfohlen (Bagheri-Hanson et al. 2014). Diese Verfahren sind allerdings nur wenigen, spezialisierten Zentren vorbehalten.

2.4.4 Klinische Diagnosestellung

Aufgrund dessen, dass die molekularbiologischen Veränderungen keinen eigenständigen Krankheitswert besitzen und die Organe wie bspw. die Lungen der CF-Patienten bei Geburt gesund angelegt werden und voll funktionsfähig sind, kann die Erstdiagnose der Erkrankung sich problematisch gestalten. Erst durch das Auftreten klinischer Symptome bzw. Komplikationen kann der Verdacht auf das Vorliegen einer Erkrankung in der Regel begründet werden (Hirche et al. 2006). Für die Diagnose CF müssen der Nachweis einer Funktionsstörung des CFTR-Proteins und mindestens ein diagnostischer Hinweis vorliegen (Nährlich et al. 2014).

Die Diagnostik auf CF ist bei Vorliegen einer oder mehrerer klinischen Hinweise bei Patienten zu veranlassen mit **chronischen sino-pulmonalen und/oder gastrointestinalen Erkrankungen**. Auch Hinweise auf **genitale Erkrankungen** wie eine obstruktive Azoospermie sollten näher untersucht werden (Naehrlich et al. 2013).

3 Ziel der Arbeit

Obwohl die abdominelle Symptomatik kennzeichnend für die gastrointestinale Beteiligung bei CF ist (Abbildung 6), wird diese im klinischen Alltag kaum strukturiert dokumentiert und es liegen im Vergleich zur Lungenpathologie nur wenige Daten vor. Aus diesem Grund hat das Team des CF-Zentrums des Jenaer Universitätsklinikums einen Fragebogen entwickelt, mit dessen Hilfe die abdominellen Beschwerden qualitativ und

quantitativ erfasst werden sollen. Ziel ist, ein nicht-invasives, einfaches und aussagekräftiges Werkzeug für die klinische und wissenschaftliche Arbeit mit CF-Patienten zur Verfügung zu stellen, um den Gesundheitszustand besser zu erfassen, die Behandlung exakter anpassen zu können, sowie den Erfolg neuer Therapien untersuchen zu können. Voraussetzung für die Anerkennung des Fragebogens ist eine Untersuchung seiner psychometrischen Eigenschaften, also der Gütekriterien, entsprechend internationalen Standards (FDA 2009).

Die vorliegende Arbeit ist Teil des Validierungsprozesses und vergleicht die Ergebnisse der von Gesunden ausgefüllten Fragebögen mit denen des Patientenkollektivs (Prüfung der Known-groups-Validität). Hauptziel ist zu evaluieren, ob der Fragebogen spezifisch genug ist, um Unterschiede zwischen CF-Patienten und Gesunden herauszuarbeiten. Darüber hinaus wurden empirisch weitere Gütekriterien wie faktorielle Validität und Reliabilität geprüft. In der vorliegenden Arbeit wurde mit einer revidierten Version des JenAbdomen-CF Scores gearbeitet. Die Ergebnisse der ersten beiden Versionen wurden publiziert (Tabori 2017a und b).

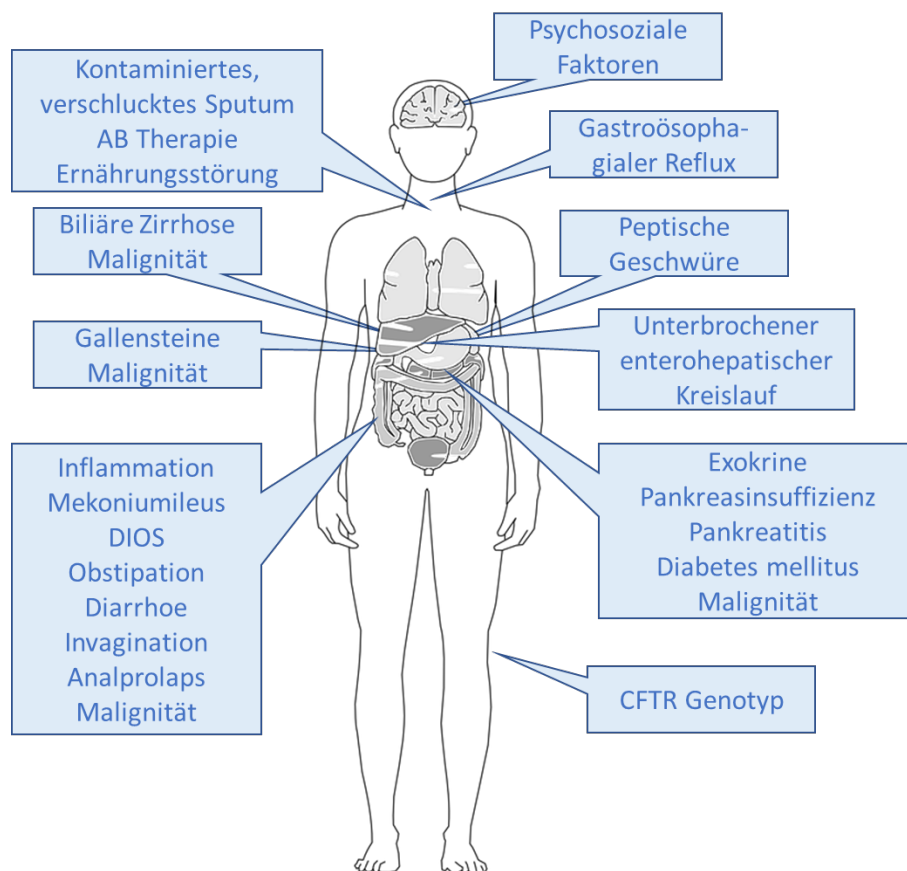


Abbildung 6: Multifaktorielle Ursachen der abdominalen Symptome bei CF
Adaptiert nach (Pixabay 2019). Illustration: E. Zeman

4 Methodik

104 CF-Patienten und 176 Probanden der gesunden Kontrollgruppe füllten den **CFAbd-Score 3.0-Fragebogen** bzgl. Bauchschmerzen und Nicht-Schmerzsymptomen, Appetit- und Essstörungen, Darmentleerungsstörungen sowie symptombezogenen Beeinträchtigungen der Lebensqualität aus.

4.1 Datenerhebung und Aufbau des Fragebogens

Eine Übersicht über die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten findet sich in Tabelle 1.

Tabelle 1: Übersicht über die erhobenen Daten mittels CFAbd-Score 3.0

Erhobene Daten:
Anamnestische Daten
Demographische Daten
Therapie- Anamnese (Antibiotika, Enzyme, UDC, Antazida, Zusatznahrung, Nahrungsergänzungsmittel)
Aktuelle abdominelle Symptome in den letzten 3 Monaten
Bauchschmerzen (Häufigkeit, Intensität, Dauer)
Blähungen
Völlegefühl
Fettauflagerungen auf dem Stuhl/in der Toilette
Verstopfungen
Sodbrennen
Erbrechen
Übelkeit
kein Appetit
sich zum Essen zwingen
Geschmacksminderung
Aufstoßen von Nahrungsmitteln
Zu viel Zeit mit dem Stuhlgang beschäftigt
Übelriechender Stuhlgang
Schmerzen beim Stuhlgang
Stuhlkonsistenz
Stuhlfarbe
Anzahl der Stühle pro Tag
Gesamtzeit in min, die sich pro Tag mit Stuhlgang beschäftigt wird
Episoden einer DIOS
Analprolaps im letzten Jahr
Einschränkungen im Zusammenhang mit den abdominalen Beschwerden
Verdauungsprobleme sind mir peinlich
Beeinträchtigung von Alltagsaktivität/ Arbeit
Verminderte Leistungsfähigkeit

Erhobene Daten:

Tagesmüdigkeit

Konzentrationsschwäche

Frustration/ Ratlosigkeit/ Reizbarkeit

Traurigkeit

Probleme beim Einschlafen

Nächtliches Aufwachen

Nahrungsmittelunverträglichkeiten (auslösende Nahrungsmittel und Auswirkung)**4.1.1 Anamnестische Daten**

Die **demographischen Daten** beinhalten das Alter, das Geschlecht, die Größe sowie das Gewicht der Probanden.

Bezüglich der **medikamentösen Therapieanamnese** und der aktuellen Behandlung in den letzten drei Monaten wurden folgende Daten gesammelt:

- Häufigkeit der Antibiotikatherapie, unterteilt in: orale Antibiotika, inhalative Antibiotika und i.v. Therapiezyklen
- Enzym-, UDC (Ursofalk)- und Antazida (Omeprazol, Antra, Panthozol)-Einnahme sowie die jeweiligen Dosen. Die Dosis von Lipaseenzymen wurde aus der Summe von Granulat 5000 IE und Kapseln à 10-/25-/ 40 000 IE berechnet und in der Gesamtsumme in den Einheiten IE/kg KG/Tag dargestellt.
- Angabe zur Regelmäßigkeit der Einnahme der Enzyme
- Einnahme von Zusatznahrung wie Nutrini oder Fresubin
- Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln: Probiotika (z.B. Symbiolact, Lactobact), Vitaminpräparate (A, D, E und K), Mineralstoffpräparate (Zink, Eisen)

4.1.2 Aktuelle abdominelle Symptome in den letzten 3 Monaten

Der Hauptteil des Fragebogens betraf die abdominelle Symptomatik der vergangenen 3 Monate. Die gestellten Fragen (31 Items) wurden in vier generische Domänen (engl. domains) zusammengefasst: (a) Gastrointestinale Beschwerden (9 Items), (b) Lebensqualität (9 Items), (c) Stuhlcharakteristika (7 Items), (d) Appetitlosigkeit (6 Items).

a) Gastrointestinale Beschwerden:

Die Symptommhäufigkeit, z.B. der Bauchschmerzen, wurde mittels einer 6-Likert-Skala von „nie“ (0 Punkte) bis „immer“ bzw. „täglich“ (5 Punkte) gemessen. Die Intensität der Bauchschmerzen sowie der „Schmerzen beim Stuhlgang“ wurden anhand einer 10-stufigen numerischen Rating Skala (NRS) bzw. visuellen Analogskala (VAS) (siehe Abbildung 7) von „kein“ (0 Punkte) bis „maximal vorstellbarer“ Schmerz (5 Punkte) erfasst.

Die Bauchschmerzdauer wurde anhand einer 6-Likert-Skala von „0 Minuten“ (0 Punkte) bis „< 6 Std.“ (5 Punkte) eingeteilt. Unter der Berücksichtigung von vorangegangenen Studien (Literatur) wurden i. Allg. NRS-Werte von 0 als „kein“, von 1 bis < 3 als „gering“, von 3 bis < 5 als „mittelstark“ und von ≥ 5 als „hoch“ eingestuft.

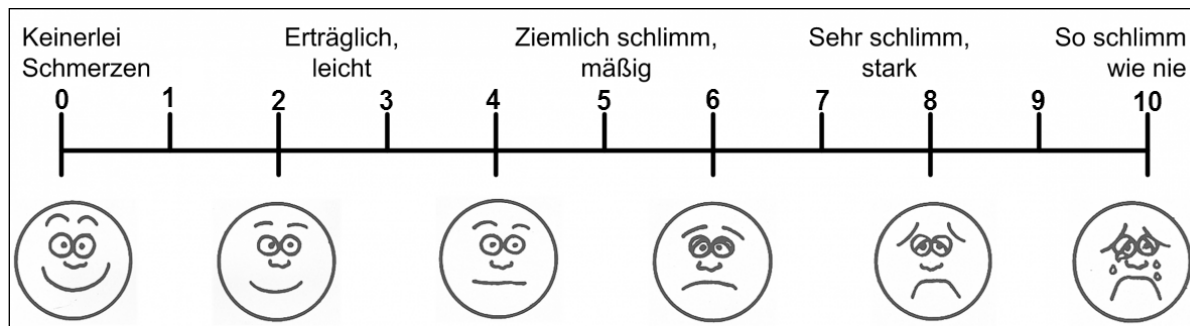


Abbildung 7: Visuelle Analogskala (VAS)

Außerdem wurde erfragt, ob es „langfristige Perioden der Beschwerdefreiheit (>1 Monat)“ gab und ob es „über Monate hinweg (>3 Monate) Bauchschmerzepisoden“ gab. Bei Angabe der Beschwerdefreiheit länger als einen Monat wurde die Antwort „ja“ mit 0 Punkten und „nein“ mit 5 Punkten beziffert. Die Bauchschmerzperioden länger als 3 Monate wiederum wurden bei „ja“ mit 5 Punkten und bei „nein“ mit 0 Punkten gewertet.

Die Symptome „Blähungen“, „Obstipation“, „Völlegefühl“ und „Sodbrennen“ wurden ebenfalls mittels einer 6-Likert-Skala von „nie“ (0 Punkte) bis „immer“ bzw. „täglich“ (5 Punkte) erfasst.

b) Lebensqualität:

Der von uns entwickelte Fragebogen zur Erfassung der abdominellen Beschwerden beinhaltet auch Fragen zur Lebensqualität, die sich am „Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised“ (CFQ-R) orientieren, einem etablierten Fragebogen zur subjektiv erlebten Lebensqualität bei Mukoviszidose (Quittner et al. 2012). Bsp. zielten Fragen auf die „Beeinträchtigung der Alltagsaktivität/Arbeit“, „verminderte Leistungsfähigkeit“, „Tageschmüdigkeit“, „Konzentrationsschwäche“ etc. ab (siehe Anhang).

Wie stark diese Einschränkungen sind, wurde im Fragebogen mittels einer 6-Likert-Skala erfasst. Die Skala reicht von „kein Problem“ (0 Punkte), „sehr geringes Problem“ (1 Punkt), „kleines Problem“ (2 Punkte), „mittelgradiges Problem“ (3 Punkte), bis zu „hochgradiges Problem“ (4 Punkte) und letztlich „schlechter kann es nicht mehr werden“ (5 Punkte).

c) Stuhlcharakteristika:

Die Patienten bzw. die gesunde Kontrollgruppe wurden außerdem gebeten, die Häufigkeit des Auftretens von 6 verschiedenen Charakteristika des Stuhls in den letzten drei Monaten anzugeben. Die Items „Fettauflagerungen auf dem Stuhl/ in der Toilette“, „übelriechender Stuhlgang“ sowie „Zeit pro Tag, die mit dem Stuhlgang auf der Toilette verbracht wird“ wurden mittels 6-Likert-Skala von „nie“ (0 Punkte) bis „immer“ (5 Punkte) eingeteilt.

Als weiteres Item floss „die Anzahl der Stühle pro Tag“ ein. Null Punkte wurden für „1-2 Stuhlgänge pro Tag“, 1 Punkt für „jeden zweiten Tag Stuhlgang“, 3 Punkte für „3-5 Stuhlgänge pro Tag“ und 5 Punkte für „mehr als 6 Stuhlgänge pro Tag“ vergeben.

Die Variable „Stuhlkonsistenz“ wurde mit Hilfe der Bristol-Stuhlformen-Skala (engl. *Bristol Stool Scale*) erfasst (siehe Abbildung 8), wobei sieben Stuhltypen mit den Untergruppen „Idealstuhl“ (Typ 3-4), „zu harter Stuhlgang“ (= Obstipation Typ 1-2) bzw. „zu weicher Stuhlgang“ (= Diarrhoe Typ 5-7) und „wechselnder Stuhlgang“ (= Obstipation und Diarrhoe 1-2 und 5-7) unterschieden wurden. Null Punkte wurden für eine „ideale“ Stuhlkonsistenz, 1 Punkt für eine „harte“ Stuhlkonsistenz, 3 Punkte für eine wechselnd „harte und weiche“ Stuhlkonsistenz und 5 Punkte für eine „weiche“ Stuhlkonsistenz gegeben.



Abbildung 8: Bristol-Stuhlformen-Skala

Die Variable „Stuhlfarbe“ konnte mittels einer modifizierten Stuhlfarbenkarte (BASCA: *Biliary Atresia Screening Card Assoziation*) anamnestisch beurteilt werden (siehe Abbildung 9), wobei die Farb-Bilder ST1-ST3 einem „entfärbten“ (Cholestase), ST4-ST11 einem „normalen“ bzw. ST12 einem „zu dunklen“ (Meläna) Stuhl entsprechen. 0 Punkte wurden für eine „normale“ Stuhlfarbe, 3 Punkte für eine „dunkle“ Stuhlfarbe und 5 Punkte für eine „entfärbte“ Stuhlfarbe gegeben.

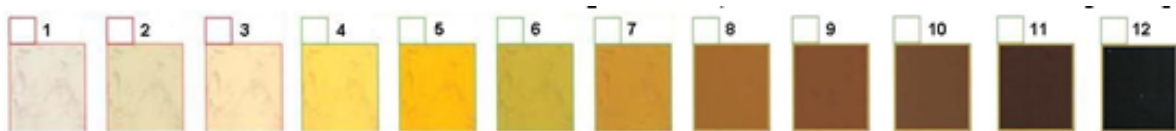


Abbildung 9: Stuhlfarbenkarte nach BASCA

d) Appetitlosigkeit

Diese Domäne umfasst 6 Items: „kein Appetit“, „Refluxbeschwerden“, „Übelkeit“, „Erbrechen“, „sich zum Essen zwingen“ und „Geschmacksminderung“. Ebenfalls wurde hier mittels der 6-Likert-Skala gearbeitet. Die Punktevergabe der Items erfolgte wieder von „nie“ (0 Punkte) bis „immer“ (5 Punkte).

4.1.3 Nahrungsmittelunverträglichkeiten

Des Weiteren wurden mögliche bestehende Unverträglichkeiten gegenüber bestimmten Nahrungsmitteln erfragt und wenn ja, ob es im Befragungszeitraum dadurch Probleme gab. Hintergrund war, Störungen und Erkrankungen wie Laktoseintoleranz, Fruktosemalabsorption, Zöliakie oder Nahrungsmittelallergien, die ebenfalls mit abdominalen Beschwerden assoziiert sein können, in der Auswertung berücksichtigen zu können.

4.1.4 Auswertung/ statistische Methoden

- Zur Berechnung der Domain-Punkte wurde die Formel vom CFQ-R adaptiert und angepasst, sodass die Formel lautet: $\text{Summe der Itempunkte} / \text{maximal mögliche Summe der Itempunkte} \times 100$. Bei fehlenden Daten, 1,9% im Datensatz der CF-

Patienten und 0,4% im Datensatz der Gesunden, wurde die Formel angepasst, indem die maximal mögliche Summe der Itempunkte geändert wurde.

- Der jeweilige Score ermittelte sich aus den Mittelwerten der Domainpunkte.
- Die Konstruktvalidität wurde mittels der Faktorenanalyse überprüft.
- Mittels des Cronbach's α wurde die interne Konsistenz untersucht.
- Die Trennschärfe des Fragebogens wurde mittels der ROC-Kurven-Analyse getestet.
- Gruppenvergleiche nach Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest erfolgten entweder mit dem Mann-Whitney-U oder dem Student's T-Test.
- Mittels des Chi-Quadrat-Tests (χ^2) wurden der relativen Häufigkeiten der Symptome berechnet.
- Die Schwelle für Signifikanz wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ($p \leq 0,05$) angesetzt.
- Die Datenbank wurde mittels einer zentralen Excel-Tabelle (Microsoft Excel 2010 – © 2010 Microsoft Corporation, Redmon, USA) erstellt. Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics 24. Graphiken wurden mit Hilfe von Graph-Pad Prism 6 gefertigt.

4.2 Darstellung der gesunden Kontrollgruppe und des Patientenkollektivs

4.2.1 Rekrutierung der beiden Kollektive sowie Ein- und Ausschlusskriterien

Im Zeitraum von August bis Dezember 2016 wurden anonym Daten von 226 Probanden für die **gesunde Kontrollgruppe** an Berliner Schulen, Universitäten und über persönliche Kontakte gesammelt. 49 Probanden wurden aufgrund einer Nahrungsmittelunverträglichkeit ausgeschlossen. Von den 177 verbliebenen Bögen wurden **176** Fragebögen der Teilnehmer ausgewertet (siehe Abbildung 10).

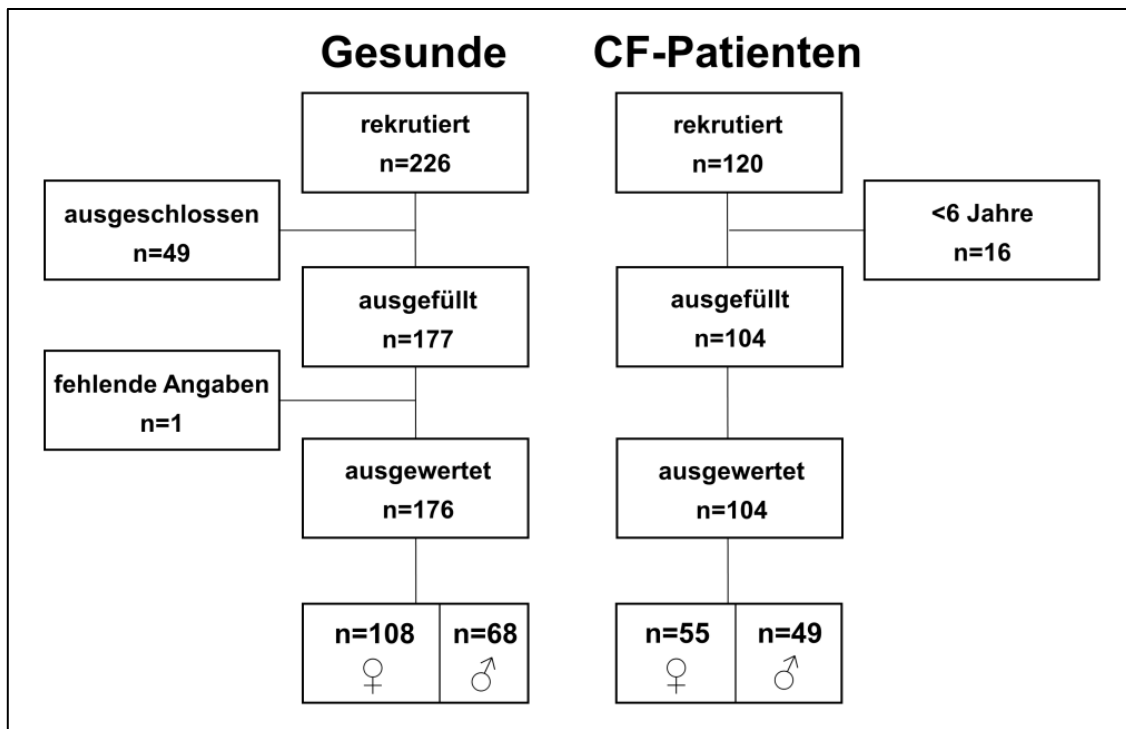


Abbildung 10: Rekrutierung Gesunde und CF-Patienten im Überblick

Folgende Einschluss- und Ausschluss-Kriterien galten für die gesunde Kontrollgruppe in dieser Studie:

Einschlusskriterium: gesunde Probanden ab 6 Jahren

Ausschlusskriterium: Proband leidet an Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und/ oder Mukoviszidose, Nahrungsmittelunverträglichkeit, Proband ist jünger als 6 Jahre

Hervorzuheben ist das Ausschlusskriterium *Nahrungsmittelunverträglichkeit*. Diese wurde im Fragebogen miterfasst. 22% der gesunden Kontrollgruppe gaben an, bestimmte Nahrungsmittel nicht zu vertragen und im Erfassungszeitraum dadurch Probleme gehabt zu haben, davon 21 Kinder & Jugendliche und 28 Erwachsene. Die häufigste Unverträglichkeit war mit 37% die gegenüber Milch- und Milchprodukten, gefolgt von Obst, Nüssen und Erdnüssen mit 18% und Weizen bzw. Weizenbackwaren mit 8%. Diejenigen, die solche Angaben gemacht haben, hatten auch einen höheren Score wie Abbildung 11 zeigt. Dieses Ergebnis ist höchst signifikant.

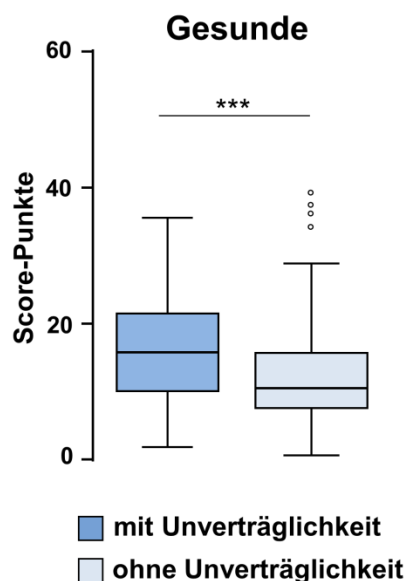


Abbildung 11: Auswertung Score-Punkte unter Rücksicht von Nahrungsmittelunverträglichkeiten bei Gesunden

Im Zeitraum von April 2016 bis Mai 2017 wurden 120 **CF-Patienten** bei regulären Besuchen im CF-Zentrum des Universitätsklinikums Jena rekrutiert. 16 Personen wurden ausgeschlossen, da es sich um Kinder unter 6 Jahren handelte (siehe Ausschlusskriterien). **104** der restlichen CF-Patienten füllten unseren Fragebogen aus und bildeten damit die Grundlage der Auswertung.

Folgende Einschluss- und Ausschlusskriterien galten für die CF-Patienten in dieser Studie:

Einschlusskriterium: gesicherte CF entweder durch 2 positive Schweißtests und/oder durch den Nachweis zweier CF-Mutationen

Ausschlusskriterium: Patienten mit α -1 Antitrypsin Mangel, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, mit Zöliakie sowie Patienten mit fehlender Mitarbeitsfähigkeit und jünger als 6 Jahre

Alle Studienteilnehmer bzw. deren Erziehungsberechtigte wurden mündlich und schriftlich über den Zweck dieser Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Untersuchung. Ein positives Votum und die Genehmigung für diese Studie von der zuständigen Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität lagen vor (Bearbeitungsnummer: 4458-06/15).

4.2.2 Gesundes Kollektiv und CF-Patienten im Detail

Der prozentuale Anteil an weiblich **gesunden** Probandinnen der insgesamt 176 ausgewerteten Teilnehmern betrug 61%, der an männlichen Probanden 39%. 77 Kinder & Jugendliche (6 bis 17-Jährige) und 99 Erwachsene (>18 Jahre) beteiligten sich an der Studie. Abbildung 12 stellt die Altersverteilung von Gesunden und CF-Patienten gegenüber. Das mittlere Alter der gesunden Probanden betrug 23 Jahre (Median: 19 Jahre).

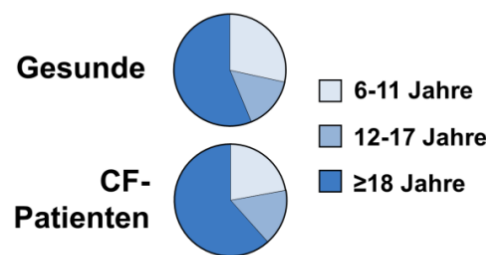


Abbildung 12: Altersverteilung Gesunde und CF-Patienten

Mehr als die Hälfte der 104 ausgewerteten **CF-Patienten** war weiblich, der Anteil männlicher Patienten betrug 47%. 40 Kinder & Jugendliche sowie 64 Erwachsene beteiligten sich an der Studie. Das mittlere Alter der Patienten betrug 23 Jahre (Median: 19 Jahre).

Insgesamt wiesen die eingeschlossenen 104 CF-Patienten 35 verschiedene Mutationen im CFTR-Gen auf; am häufigsten die homozygote Mutation F508del mit 43%, gefolgt von der heterozygoten Mutation F508del mit knapp 39% (siehe Tabelle 2). Dies entspricht in etwa den Literaturangaben in Deutschland von 2012 (Sens und Stern 2012a), wo die relative Häufigkeit für F508del homozygot 47% betrug.

Außerdem wiesen fast alle Patienten (90%) des Jenaer CF-Zentrums eine Pankreasinsuffizienz auf.

Tabelle 2: Detailbetrachtung der Merkmale des CF-Patienten-Kollektivs

Variable	Häufigkeit n=	Häufigkeit %
Geschlecht		
männlich	49	47,1
weiblich	55	52,9
CFTR Genotyp		
F508del/ F508del	45	43,3
F508del/ G551D	9	8,7
F508del/ andere	40	38,5
G551D/ andere	2	1,9
andere/ andere	8	7,7
Alter (in Jahren)		
6 bis 11	23	22,1
12 bis 17	17	16,3
≥ 18	64	61,5
CF abdominelle Manifestationen		
Exokrine Pankreasinsuffizienz (PI)	94	90,4
PIP score "gering"	13	14,0*
PIP score "mild"	80	86,0*
Mekoniumileus in der Vergangenheit (MI)	9	8,7
Distales intestinales Obstruktionssyndrom in der Vergangenheit (DIOS)	12	11,5
Rektalprolaps in der Vergangenheit	8	7,7
CF-assoziierte Lebererkrankung (CFLD)	24	23,1
CF-assoziiierter Diabetes (CFRD) [°]	35	33,7
Insulin-abhängiger CFRD	12	11,5

* Keine Angabe möglich zum PIP Score bei Patienten mit mind. einer nicht dokumentierten Mutation von Ooi *et al.* (Ooi et al. 2011) (11/104 Patienten), [°] HbA1c ≥6.5%, Nüchternplasmaglukose ≥7 mmol/l und/oder 2h-oGTT Plasmaglukose ≥11 mmol/l

5 Ergebnisse

Insgesamt wurden 280 Fragebögen analysiert. Der Prozentsatz fehlender Daten war gering (1,0%). Die Plausibilitätsprüfung ergab, dass insgesamt 0,9% der Antworten zweifelhaft waren (zum Beispiel: "Häufigkeit von Bauchschmerzen" = 0 zusammen mit "Dauer der Bauchschmerzen" = 3). Um mit fehlenden und ausgeschlossenen Daten umzugehen, wurde die „respondent central tendency“-Option gewählt (Ware et al. 1980) und die Formel für die Berechnung der Domainpunkte entsprechend angepasst.

5.1 Analyse der psychometrischen Kriterien

5.1.1 Validität

Ein Messinstrument (z.B. ein Fragebogen) gilt dann als valide, wenn es sich inhaltlich bestmöglich mit dem zu messenden Konstrukt (hier: die CF-spezifische abdominelle Symptomatik) deckt (**Inhaltsvalidität**). In einem ersten Schritt der Fragebogenentwicklung wurden die Items aufgrund logischer und fachlicher Überlegungen sowie in Zusammenarbeit mit den behandelnden Ärzten und Patienten bzw. den Eltern zusammengestellt. In zwei ersten Studien wurde dann geprüft, ob die zusammengestellten Items/Symptome tatsächlich CF-relevant sind bzw. der Fragebogen die CF-spezifischen Probleme auch wirklich hinreichend erfasst (Tabori et al. 2017a, Tabori et al. 2017b).

Die **Konstruktvalidität** kann empirisch auf verschiedene Weise bestimmt werden: wenn das neue Messinstrument mit einem Test stark korreliert, der dasselbe theoretische Konstrukt messen soll, spricht man von konvergenter Validität. Da es bislang keinen etablierten Bauchbogen für CF gibt, lässt sich dies in unserem Fall nicht bestimmen. Diskriminante Validität besagt, dass das neue Messinstrument nicht oder niedrig mit Tests korreliert, die etwas gänzlich anderes messen sollen. Eine Möglichkeit dies zu prüfen ist der Vergleich des CFAbd-Scores mit dem CFQ-R: Im Unterschied zum CFAbd-Score bedeutet ein höherer CFQ-R-Score eine höhere Lebensqualität bzw. eine niedrigere Krankheitsbelastung. Diese Analyse ist Thema einer weiteren Doktorarbeit, die zeitgleich zur vorliegenden angefertigt wurde. Eine weitere Möglichkeit, die Konstruktvalidität zu prüfen ist, das neue Messinstrument in verschiedenen Gruppen zu testen, von denen a priori Unterschiede erwartet werden (**Known-groups-Validität**). Dies bildet den Hauptteil dieser Arbeit. Zunächst aber wurden statistische Berechnungen durchgeführt, um die faktorielle Validität zu quantifizieren und homogene Inhaltsbereiche zusammenzufassen (Bühner 2004). Zur Prüfung dieser Validität werden z.B. die Hauptkomponenten- bzw. Faktorenanalyse angewandt. Das Ergebnis der Hauptkomponentenanalyse war, dass sich die Items in 4 sinnvolle Domains einteilen ließen. Tabelle 3 stellt die Mustermatrix mit den standardisierten partiellen Regressionsgewichten der Items auf die Faktoren/Domains dar.

Das Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) Maß gibt die faktorenanalytische Angemessenheit der Variablen an, also ob sämtliche betrachteten Variablen in die Faktorenanalyse einbezogen oder einzelne Variablen von dieser ausgeschlossen werden sollen, weil möglicherweise keine korrelativen Zusammenhänge auf die gemeinsamen Faktoren zurückgeführt werden können. In unserer Studie beträgt der KMO-Koeffizient = 0,718, was einem „mittelmäßigem“ KMO-Wert entspricht (Eckey et al. 2002).

Je höher die Faktorladung eines Items auf dem ihm zugeordneten Faktor ist (hier: die einzelnen Domains), desto besser spiegelt das Item die Domain wider. Es wurde eine minimale Ladung von 0,4 erwartet. Dies wurde nicht von allen Items erfüllt, wobei jedoch jedes Item stärker mit dem Eigenfaktor korreliert als mit einem anderen Faktor (bis auf die beiden Items „Stuhlfarbe“ und „Schmerzepisoden“).

Tabelle 3: Mustermatrix mit standardisierten partiellen Regressionsgewichten der Items auf die Faktoren/Domains

Item	Faktor/Domain			
	1	2	3	4
Beeinträchtigung von Alltagsaktivität	0,841			
Probleme beim Einschlafen	0,822			
Konzentrationsschwäche	0,795			
Verminderte Leistungsfähigkeit	0,790			
Nächtliches Aufwachen	0,775			
Traurigkeit	0,766			
Tagesmüdigkeit	0,735			
Frustration	0,663			
Verdauungsprobleme sind peinlich	0,522			0,336
Kein Appetit		0,911		
Sich zum Essen zwingen		0,877		
Geschmacksminderung		0,704		
Erbrechen		0,555		
Übelkeit		0,526	0,303	
Aufstoßen von Nahrungsmitteln		0,492	0,364	
Intensität der Bauchschmerzen			0,773	
Häufigkeit der Bauchschmerzen			0,748	
Dauer der Bauchschmerzen			0,581	
Sodbrennen			0,488	
Verstopfung			0,485	
Völlegefühl			0,428	
Blähungen			0,370	
Symptomfreie Phasen			0,341	
Häufigkeit der Stuhlgänge				0,781

Item	Faktor/Domain			
	1	2	3	4
Zuviel Zeit mit dem Stuhlgang beschäftigt				0,673
Stuhlkonsistenz			-0,339	0,670
Fettauflagerungen auf dem Stuhl				0,478
Schmerzen beim Stuhlgang				0,387
Übelriechender Stuhlgang	0,309			0,364
<i>Stuhlfarbe*</i>	0,579			
<i>Schmerzepisoden*</i>	0,396			0,343
Eigenwert	8,73	3,04	2,28	2,07

*keine Zuteilung im Sinne der Inhaltsvalidität möglich

5.1.2 Reliabilität

Die Reliabilität beschreibt die Messgenauigkeit eines Tests. Sie wird u.a. mit der **internen Konsistenz** ermittelt. Diese bezieht sich auf die Korrelation der Items untereinander und wird mittels des Cronbach's α gemessen. Die interne Konsistenz ist somit ein Maß für die Homogenität des Faktors und Voraussetzung dafür, damit die Items in einer Domain zusammengefasst werden können. Tabelle 4 zeigt für die vier verschiedenen Domains mit den zugehörigen Items den Cronbach's α -Koeffizienten. Die Bedingung, dass der Koeffizient $>0,65$ sein soll, ist bei allen Domains erfüllt (Bühner 2004). Die hohen Korrelationen in den Domains „Lebensqualität“ und „Appetitlosigkeit“ deuten darauf hin, dass die den beiden Domains zugeordneten Items inhaltlich eine hohe Homogenität aufweisen. Die schwächeren Korrelationen in den Domains „Gastrointestinale Beschwerden“ und „Stuhlcharakteristika“ spiegeln die teils niedrigen Faktorladungen einzelner Items wider (Tabelle 3).

Tabelle 4: Angabe des Cronbach's α -Koeffizienten für die jeweilige Domain

Domain	Anzahl der Items	Cronbach's α
Lebensqualität	9	0,93
Appetitlosigkeit	6	0,81
Gastrointestinale Beschwerden	9	0,67
Stuhlcharakteristika	7	0,66

Die Fragestellung der **Reproduzierbarkeit** (Retest-Reliabilität) ist Teil der Folgearbeit dieser Studie.

5.2 Auswertung der beiden Kollektive: Gesunde vs. CF-Patienten

Das Hauptaugenmerk der Auswertung dieser Arbeit befasst sich mit der Analyse der Known-groups-Validität, mit der sich die nachfolgenden Kapitel beschäftigen.

5.2.1 CFAbd-Score 3.0

Der Score, der auf der Grundlage des Fragebogens errechnet wurde, war bei den CF-Patienten signifikant höher als bei der gesunden Vergleichsgruppe. Innerhalb der Kollektive gab es weder alters- (siehe Abbildung 13) noch geschlechtsabhängige Unterschiede (nicht gezeigt).

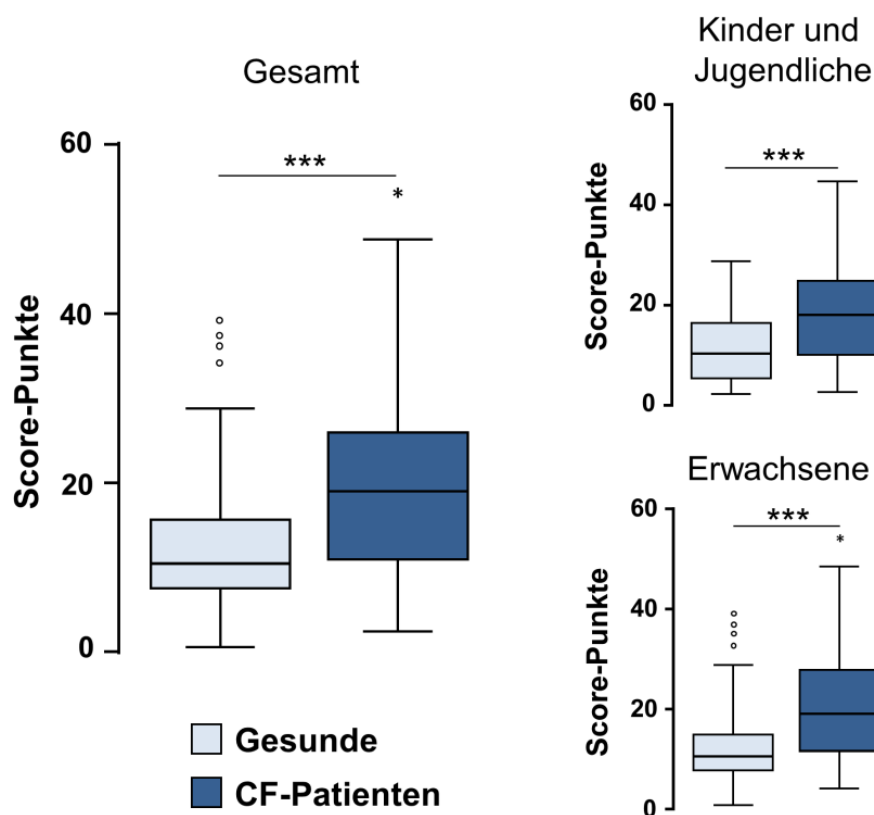


Abbildung 13: Erreichte Score Punkte Gesunde vs. CF-Patienten im Überblick

Wie der Abbildung 14 zu entnehmen ist, konnte bei fast der Hälfte der **CF-Patienten** (44%) ein Score von >20 Punkten festgestellt werden. Nur etwa jeder fünfte Patient hatte <10 Score-Punkte. Im Vergleich konnten bei 85% der **Gesunden** ein Score von <20 Punkten ausgewertet werden.

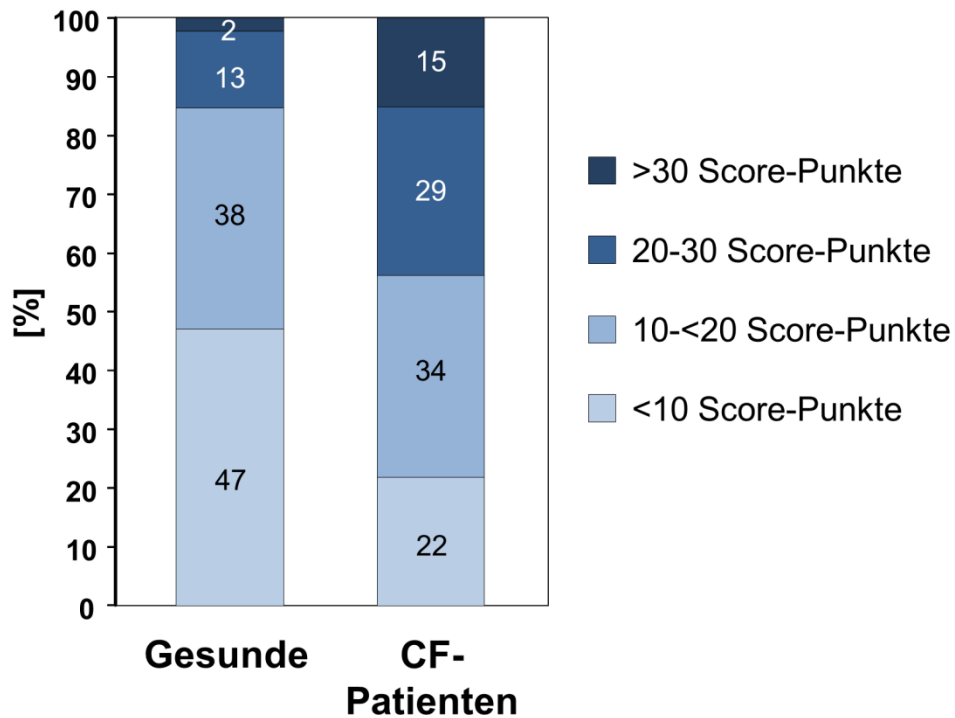


Abbildung 14: Detaillierte Darstellung der Score-Punkte Gesunde vs. CF-Patienten

5.2.2 Gewichtung der verschiedenen Domains und Betrachtung der einzelnen Items

Abbildung 15 zeigt die Gewichtung der vier Domains. Es konnten Unterschiede in allen Domains zwischen Gesunden und CF-Patienten festgestellt werden. So verzeichneten CF-Patienten in jeder Domain mehr Punkte als Gesunde. Hochsignifikant sind die Unterschiede für die Domains „Stuhlcharakteristika“ und „Gastrointestinale Beschwerden“, welche gleichzeitig auch die höchste Domain-Punkteanzahl mit knapp 25 Punkten für beide Probandenkollektive erreichten und somit die meisten Punkte zum Score beitrugen. Der Unterschied zwischen den beiden Kollektiven in der Domain „Lebensqualität“ ist ebenfalls statistisch hochsignifikant, für die Domain „Appetitlosigkeit“ konnte ein Trend festgestellt werden.

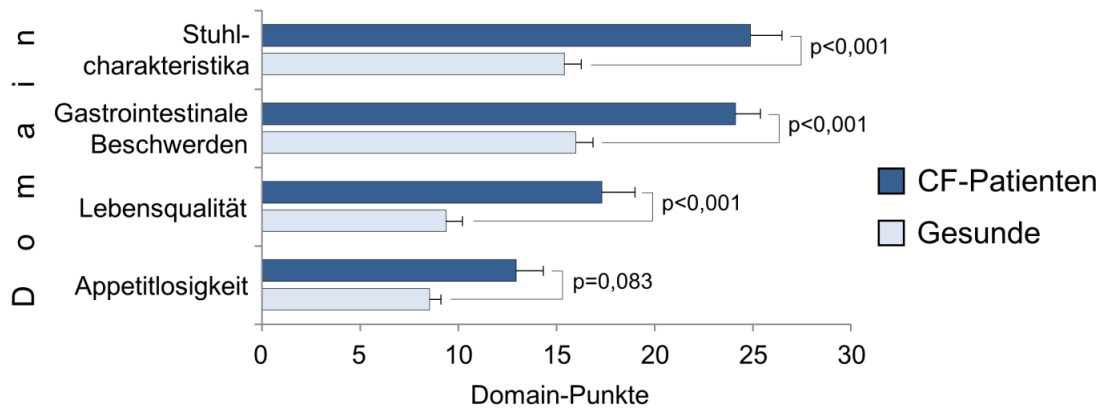


Abbildung 15: Unterschiede in den Domain-Punkten für Gesunde und CF-Patienten. Je höher die Domain-Punkte, desto häufiger bzw. stärker die Symptome innerhalb der jeweiligen Domain.

Tabelle 5 zeigt die Unterschiede im Auftreten einzelner Symptome (Items) zwischen den CF-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe. Von den 31 erfassten Symptomen gab es bei 10 signifikante und bei 2 tendenzielle Unterschiede zwischen den Gruppen.

Beispielsweise gab mehr als die Hälfte der CF-Patienten an, Blähungen gehabt zu haben, bei den Gesunden hingegen etwa nur ein Drittel. Bauchschmerzen und Durchfall hatten etwa doppelt so viele CF-Patienten wie Gesunden. Große Unterschiede gab es auch bei den Items Tagesmüdigkeit, Frustration und Geschmacksminderung.

Tabelle 5: Betrachtung der einzelnen Symptome für Gesunde vs. CF-Patienten sowie deren Signifikanzniveau

Symptom*		Gesunde	CF-Patienten	χ^2
		[%]		
Bauchschmerzen[§]	Nein	30,7	11,5	$p<0,001$
	Ja	13,6	32,7	
Schmerzen beim Stuhlgang	Nein	73,3	57,7	$p=0,057$
	Ja	5,1	8,7	
Sodbrennen	Nein	69,3	55,8	$p=0,167$
	Ja	15,3	16,3	
Blähungen	Nein	21,0	15,4	$p=0,016$
	Ja	36,4	53,8	
Durchfall	Nein	75,0	69,2	$p=0,047$
	Ja	17,0	27,9	
Obstipation	Nein	60,2	62,5	$p=0,466$
	Ja	12,5	9,6	

Symptom*		Gesunde	CF-Patienten	χ^2
		[%]		
Geschmacksminderung	Nein	86,4	64,4	$p<0,001$
	Ja	4,0	17,3	
Appetitlosigkeit	Nein	48,9	46,2	$p=0,024$
	Ja	14,8	26,9	
Reflux	Nein	50,6	50,0	$p=0,077$
	Ja	12,5	21,2	
Übelkeit	Nein	47,7	50,0	$p=0,872$
	Ja	12,5	12,5	
Verdauungsprobleme sind einem peinlich	Nein	53,4	53,8	$p=0,734$
	Ja	26,1	24,0	
Beeinträchtigung von Alltagsaktivi- tät/Arbeit	Nein	73,3	54,8	$p=0,010$
	Ja	10,2	18,3	
Nächtliches Aufwachen	Nein	71,0	49,0	$p=0,005$
	Ja	11,4	19,2	
Tagesmüdigkeit	Nein	66,5	49,0	$p<0,001$
	Ja	12,5	38,5	
Traurigkeit	Nein	81,8	65,4	$p=0,007$
	Ja	7,4	16,3	
Frustration/Rastlosigkeit/Reizbar- keit	Nein	71,6	51,0	$p<0,001$
	Ja	10,8	26,0	

* „ja“ = mind. eine 3 auf der 6-Likert-Skala; § zur Berechnung flossen die „Häufigkeit“, „Dauer“ und „Intensität“ der Bauchschmerzen („Häufigkeit“ hatte mind. eine 2 auf der 6-Likert-Skala für, „Dauer“ oder „Intensität“ hatten auch mind. eine 2 auf der 6-Likert-Skala.)

5.2.3 Subanalysen CF-Patienten

Eines der am häufigsten genannten Symptome der CF-Patienten waren Bauchschmerzen. Abbildung 16 zeigt, dass die Patienten mit Bauchschmerzen insgesamt auch mehr Punkte in den anderen Score-Domains hatten als diejenigen ohne Schmerzen.

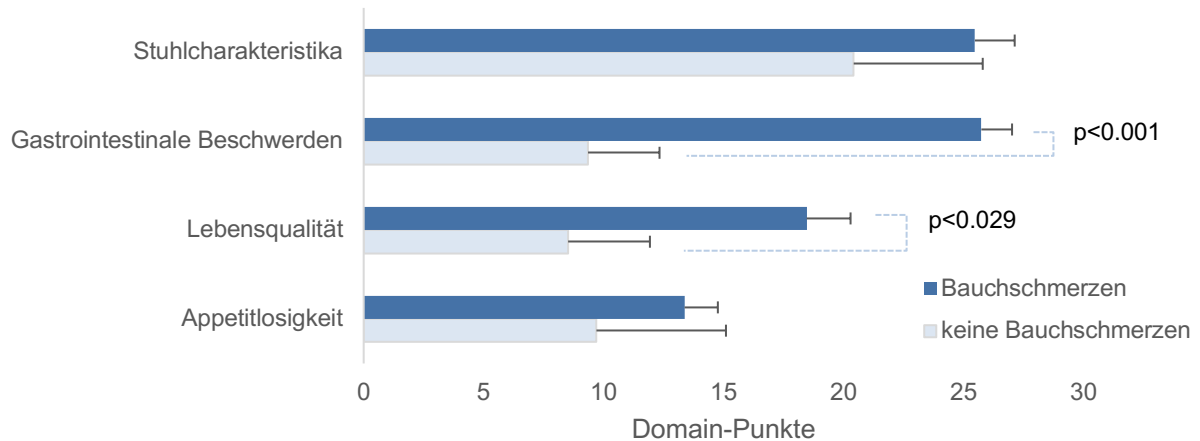


Abbildung 16: Patienten mit Bauchschmerzen haben im Befragungszeitraum gleichzeitig mehr GI-Beschwerden und Einschränkungen in der Lebensqualität als Patienten ohne Bauchschmerzen.

Obwohl es innerhalb der Kollektive keine altersabhängigen Unterschiede im Gesamtscore gab (Abbildung 13), zeigten sich symptomspezifisch Unterschiede zwischen den Altersgruppen. So gaben signifikant mehr Erwachsene als Kinder & Jugendliche an, unter Übelkeit und/oder Sodbrennen gelitten zu haben (Abbildung 17). Kinder & Jugendliche hatten tendenziell mehr Bauchschmerzen.

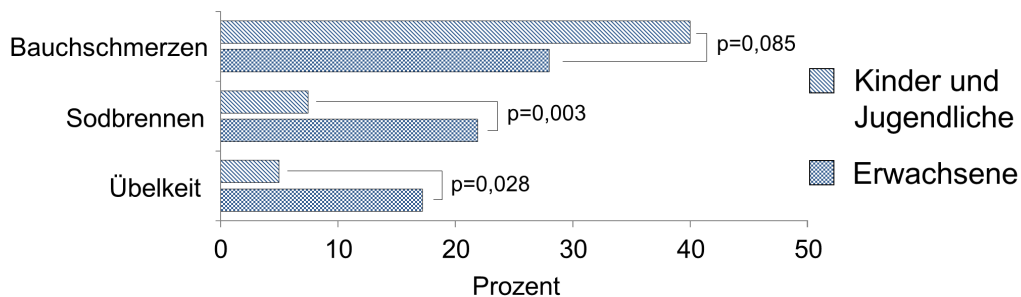


Abbildung 17: Unterschiede zwischen den Altersgruppen bzgl. Bauchschmerzen, Sodbrennen, Übelkeit
(Zur Berechnung der „Bauchschmerzen“ flossen die „Häufigkeit“, „Dauer“ und „Intensität“ mit den gleichen Anforderungen wie in Tab. 6 ein)

Mit Hilfe des Fragebogens wurde erfragt, ob die Probanden in der Vergangenheit unter ernsthaften Darmverstopfungen (DIOS) litten. Die Auswertung ergab, dass knapp 12% (12/104) der CF-Patienten in ihrer Historie ein distales intestinales Obstruktionssyndrom erlitten. Diese Patienten wiesen im Vergleich zu den Patienten ohne einen DIOS in ihrer Historie eine signifikant höhere Punkteanzahl in der Domain „Lebensqualität“ auf (siehe Abbildung 18).

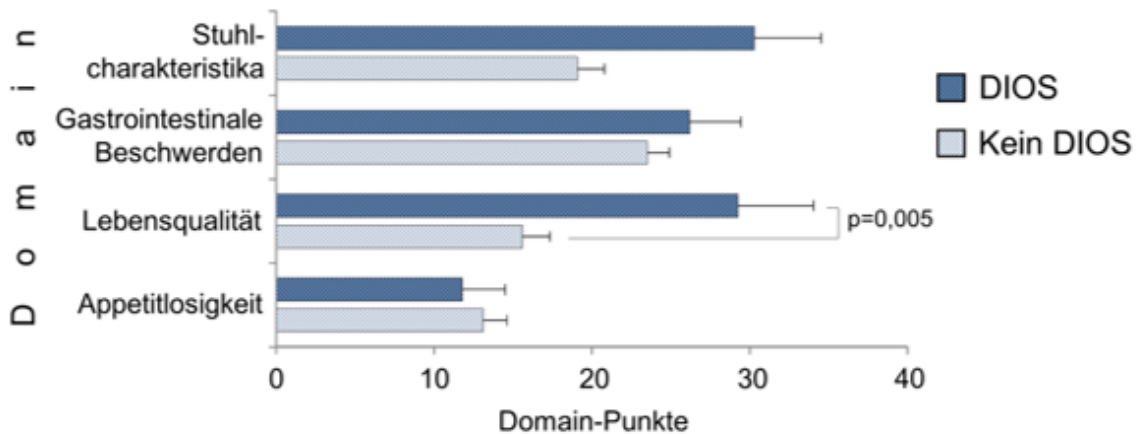


Abbildung 18: CF-Patienten mit DIOS in ihrer Vergangenheit scoren höher in der Domain „Einschränkungen in der Lebensqualität“ als Patienten ohne DIOS

Von den in Jena betreuten CF-Patienten sind 90% (94/104) pankreasinsuffizient (PI). Diese Patienten erzielten in der Domain „Stuhlcharakteristika“ signifikant mehr Punkte als suffiziente (PS) Patienten (siehe Abbildung 19).

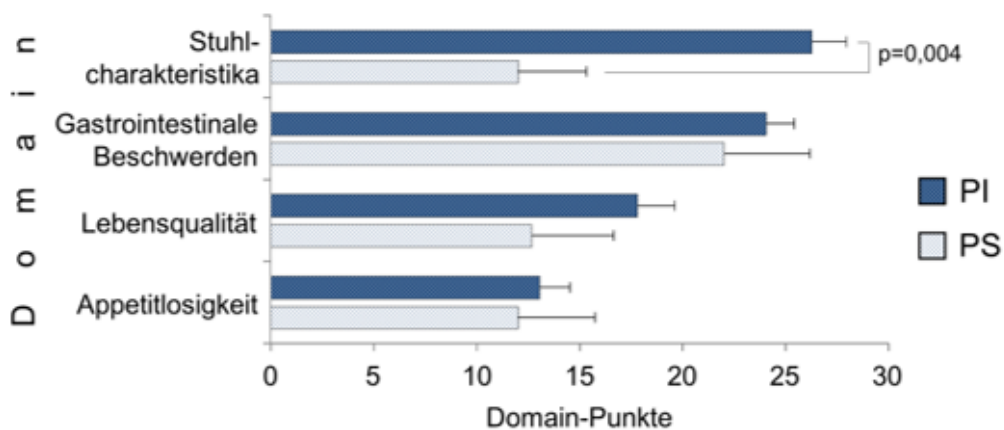


Abbildung 19: Pankreasinsuffiziente (PI) CF-Patienten haben signifikant mehr Probleme mit dem Stuhlgang als suffiziente (PS) Patienten

5.2.4 Sensitivität, Spezifität und Cut-off

Neben den klassischen Testgütekriterien (Validität, Reliabilität und Objektivität) der psychometrischen Qualität wurden als wichtige Indikatoren auch die Sensitivität und Spezifität untersucht. Auf Basis der Sensitivität (Richtig-Positiv-Rate) und Spezifität (Falsch-Positiv-Rate) des Fragebogens wurde mittels Grenzwertoptimierungskurven-Analyse (ROC-Kurven-Analyse (Receiver-Operating-Characteristic Curve)) der optimale Cut-off berechnet, um zu sehen, ob und wie gut der Fragebogen zwischen den beiden Kollektiven unterscheidet bzw. ob der Datensatz die Bestimmung eines optimalen Cut-offs erlaubt.

Von der deutlichsten Trennung zweier Gruppen mittels ROC-Analyse wird gesprochen, wenn die Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) einen Wert von 1 annimmt, d.h. 100%ige Trennschärfe. Im vorliegenden Fall lag der Wert für AUC bei 0,71 (Abbildung 20), d.h. die Wahrscheinlichkeit der richtigen Gruppenzuordnung anhand der Score-Ergebnisse liegt bei dieser Version des Fragebogens bei 71%. Laut Greiner (Greiner 2013) stellt dieser Wert eine mittelmäßige bis gute Diskrimination dar.

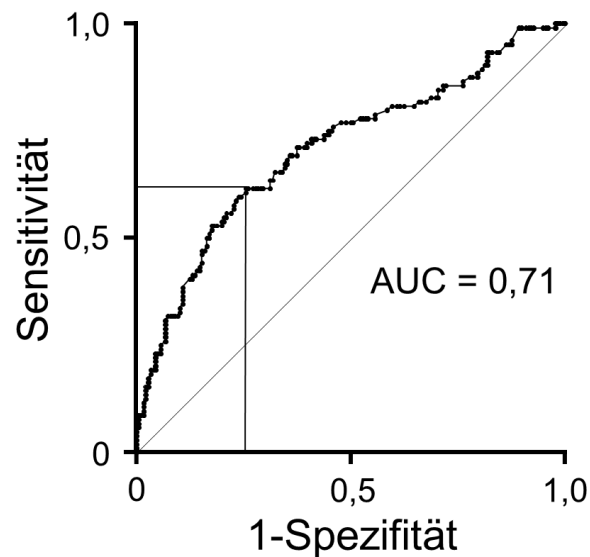
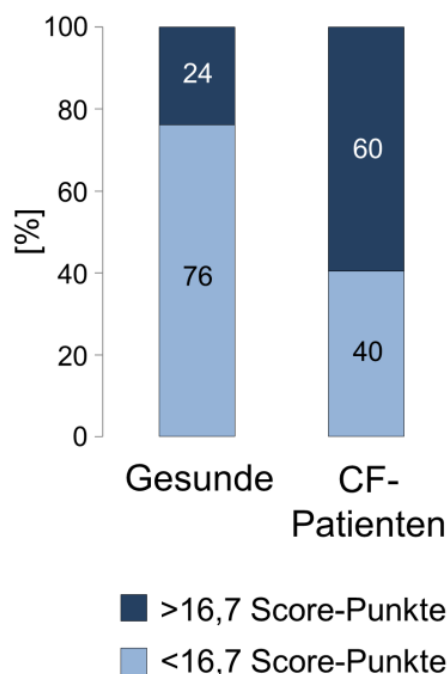


Abbildung 20: ROC-Kurve des CFAbd-Scores

Das augenscheinlich beste Sensitivitäts-zu-Spezifitätsverhältnis (das Werte-Paar in der Kurve, welches sich am weitesten weg von der Winkelhalbierenden befindet) hatte der Cut-off von 16,7 Score-Punkten, d.h. dass dieser Wert beide Kollektive am besten voneinander trennt: 76% der Gesunden lagen unter und 60% der CF-Patienten über 16,7 Score-Punkten (Abbildung 21). Dieser Cut-off erfüllte auch die generelle Empfehlung, dass die Spezifität für Screeningverfahren mindestens 75% betragen soll, hier allerdings mit der Einschränkung der relativ niedrigen Sensitivität (siehe Tabelle 6) (Löwe et al. 2004).

Tabelle 6: Spezifität und Sensibilität bei unterschiedlichen Cut-offs

Cut-off (Score)	Spezifität	Sensitivität
>1	0,56%	100%
>3	5,10%	99%
>6	18%	90%
>9	39%	81%
>12	59%	73%
>15	72%	62%
>16,65	76%	60%
>19	83%	50%

**Abbildung 21:** Darstellung des Cut-offs für Gesunde und CF-Patienten

Die in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse zur faktoriellen Validität und zur Spezifität bilden die Grundlage zur Weiterentwicklung des Fragebogens. Ziel sollte sein, die Trennschärfe (und damit die Spezifität des Fragebogens) weiter zu erhöhen. Dies kann beispielsweise erreicht werden, indem auf irrelevante sowie redundante Items verzichtet wird, indem erneut geprüft wird, inwieweit Inhaltsbereiche homogen zusammengefasst werden können und indem die Recall-Periode adaptiert wird, um mögliche Einschränkungen durch Erinnerungsbias zu reduzieren.

6 Diskussion

Die zystische Fibrose ist eine der häufigsten autosomal rezessiv vererbten Erkrankungen. Ca. 6100 CF-Patienten werden derzeit in Deutschland im Mukoviszidose-Register geführt (Nährlich et al. 2017). Durch die Entwicklung in der Diagnostik und Therapie ist es in den vergangenen Jahren gelungen, Lebenserwartung und Lebensqualität deutlich zu verbessern (Stern 2013). Der Median des Überlebens stieg in den letzten Jahrzehnten progredient an. 2012 lag dieser in Deutschland bei ca. 40 Jahren (Sens und Stern 2012b), 2018 bei 50 Jahren oder älter (Nährlich et al. 2018). Dagegen verstarben Kinder mit CF vor 40 Jahren in der Regel im Vorschulalter. Voraussetzung für einen optimalen Verlauf der Mukoviszidose ist die engmaschige Betreuung durch ein interdisziplinäres Team am CF-Zentrum (Tummler 2013).

Eben zur besseren Erfassung des Gesundheitszustandes, der exakteren Anpassung der Behandlung sowie Untersuchung des Erfolgs neuer Therapien wurde der CFAbd-Score 3.0 als Nachfolger der Version 1.0 entwickelt. Er soll als ein nicht-invasives, einfaches, aber aussagekräftiges Werkzeug für sowohl die klinische als auch wissenschaftliche Tätigkeiten dienen.

6.1 CFAbd-Score 3.0 und gastrointestinale Symptome bei CF-Patienten im Zusammenhang zum CFQ-R und PedsQL

Aus dem Bedarf eines CF-spezifischen Messinstrumentes für die Erfassung der gastrointestinalen Symptomatik wurde unser Fragebogen in Anlehnung an den krankheitsspezifischen „Cystic Fibrosis Questionnaire Revised“ (CFQ-R) und den „Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales“ (PedsQL) zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entwickelt (Varni et al. 2014). All diese Fragebögen fokussieren vor allem aber die psychosoziale Gesundheit und sammeln vergleichsweise wenige Aspekte der Bauchsymptomatik bei CF-Patienten.

Der CFQ-R enthält neben generischen Dimensionen auch die krankheitsspezifische Dimension „gastrointestinale Symptome“. Im Selbstbericht (CFQk-R) ist 1 von 35 Items („Du hattest Bauchweh“) in der Dimension „gastrointestinale Symptome“ enthalten, im Fremdbbericht (CFQe-R) sind es 3 von 48 Items („Hatte Ihr Kind Blähungen?“, „Hatte Ihr Kind Durchfall?“ und „Hatte Ihr Kind Bauchschmerzen?“). Für jedes Item steht eine 4-Stufen-Likert-Skala zur Verfügung. Im Kinderfragebogen (CFQk-R) reicht die Häufigkeitsskala von „immer“ bis „nie“, im Fremdbbericht (CFQe-R) durch die Eltern gibt es

darüber hinaus fünf Items mit auszuwählenden Standardantworten. Für die Dimension „gastrointestinale Symptome“ können Werte zwischen 0 und 100 erreicht werden, wobei hohe Werte für eine hohe Lebensqualität stehen. Die Folgearbeit dieser Arbeit prüft die konvergente Validität der 8 bzw. 9 konvergenten Fragen/Items des CFAbd-Scores 3.0 und des CFQ-R-Bogens sowie die divergente Validität des CFAbd-Scores 3.0 im Vergleich mit dem Gesamt-CFQ-R. Die konvergenten Items sind: „Bauchschmerzen“, „Blähungen“, „Durchfall“, „Probleme mit dem Essen“, „Einschränkungen in der Alltagsaktivität“, „Leistungsminderung“, Tagesmüdigkeit“, „Konzentrationsminderung“, „Traurigkeit“.

Eine umfassende Metrik für die Beurteilung von Symptomen im Zusammenhang mit funktionellen und organischen Gastrointestinalen-Erkrankungen bei pädiatrischen Patienten ist der „Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales“ (PedsQL) zu Magen-Darm-Symptomen, welcher jedoch nicht CF-spezifisch ist (Varni et al. 2014). Der „PedsQL 3.0 Gastrointestinal Symptoms Module“ besteht aus 14 Messdimensionen, denen 74 Items zugeordnet sind. Folgende Dimensionen sind unter anderem Bestandteil des PedsQL-Fragebogens: „Bauchschmerzen“, „Unwohlsein während des Essens“, „Einschränkungen im Essen und Trinken“, „Schluckstörungen“, „Sodbrennen und Reflux-Beschwerden“, „Übelkeit und Erbrechen“, „Völlegefühl“, „Verstopfung“, „Blut im Stuhl“, „Durchfall“ und „Blähungen“. Die Bewertung der Items erfolgt auf einer 5-Stufen-Likert-Skala von „nie“ bis „immer“. Auch hier können pro Dimension Werte zwischen 0 und 100 erreicht werden.

Kürzlich wurde ein 27-Punkte-Fragebogen entwickelt als PI-spezifisches PROM für Patienten mit chronischer Pankreatitis sowie CF (Johnson et al. 2017). Dieser Fragebogen deckt beide Kategorien, sowohl Magen-Darm-Symptome als auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität, ab. Eine erste Anwendung auf ein kleines CF-Kollektiv deutete die inhaltliche Gültigkeit des konzeptionellen Modells an. Die psychometrische Auswertung dieses Fragebogens auf der Grundlage einer größeren CF-Patientenkohorte muss jedoch noch ermittelt werden.

In unserem CFAbd-Score 3.0 flossen die Items „Bauchschmerzen“, „Blähungen“ und „Übelkeit“ sowohl aus dem CFQ-R als auch dem PedsQL 3.0 ein. Zusätzlich orientierten wir uns an den Items „Reflux-Beschwerden“, „Sodbrennen“, „Erbrechen“, „Obstipation“, „Durchfall“ und „Völlegefühl“ des PedsQL-Scores. Die Parameter bezüglich der Einschränkungen der Lebensqualität in unserem CFAbd-Score entstammen dem

CFQ-R. Somit entspricht unsere Version des Fragebogens dem Ansatz einer kondensierten Form beider Scores, welche sowohl die gastrointestinale Beteiligung bei CF-Patienten als auch die Einschränkungen hinsichtlich der Lebensqualität berücksichtigt.

All die genannten Fragebögen basieren auf einer 4-bis 5-Stufen-Skala, z.B. "nie", "manchmal", "oft" und "(fast) immer". In der Konzept-Erhebungsphase war eine der häufigsten Fragen unserer Patienten, was genau „manchmal“ bedeutet: einmal im Monat oder einmal pro Woche, usw.? So haben wir uns in unserem CFAbd-Score für eine 6-Stufen-Skala mit zwei zusätzlichen und genauer beschreibenden Antwortmöglichkeiten in Bezug auf die Symptommfrequenz entschieden wie zum Beispiel „gelegentlich/etwa einmal pro Woche“.

Eines der Ausschlusskriterien war das Probandenalter jünger als 6 Jahre. Ergebnisse von T.C. Edwards et. al. deuten darauf hin, dass Kinder im Alter von 7 bis 11 Jahren am besten für sich selbst berichten und sich daher die Berichterstattung der Eltern auf Kinder im Alter von 0 bis 6 Jahren konzentrieren sollte (Edwards et al. 2018). Ein entsprechendes Instrument für 0 bis 6-Jährige ist in Entwicklung.

6.2 Unterschiede zwischen Gesunden und CF-Patienten

Ziel dieser Studie war es, zu evaluieren, ob der Fragebogen 3.0 spezifisch genug ist, um Unterschiede zwischen Gesunden und CF-Patienten herauszuarbeiten. Die Anfangshypothese, dass es Unterschiede zwischen beiden Kollektiven gibt, konnte bestätigt werden. CF-Patienten erlangten einen signifikant höheren Score als Gesunde, sowohl in der Altersklasse der Kinder & Jugendlichen als auch in der der Erwachsenen. So erzielte fast die Hälfte der CF-Patienten einen Score mit >20 Punkten, wohingegen 85% des gesunden Kollektivs <20 Score-Punkte erzielte. Unterschiede zwischen den Geschlechtern konnten keine gezeigt werden.

In den drei Domains „Stuhlcharakteristika“, „Gastrointestinale Beschwerden“ und „Lebensqualität“ konnten signifikante Unterschiede zwischen Gesunden und CF-Patienten festgestellt werden. Die meisten Domain-Punkte erzielten dabei die ersten beiden Domains.

Betrachtet man die einzelnen Items der Domains, so gaben 33% der CF-Patienten an, ($p < 0,001$) unter **Bauchschmerzen** zu leiden, was mehr als doppelt so viele CF-Pati-

enten als Gesunde sind. Dies stimmt sowohl gut mit unseren bisherigen Beobachtungen als (Tabori et al. 2017b) auch der Literatur wie von Festini et al. mit 33% beschrieben überein. Zum Vergleich: Nach früheren Erkenntnissen betrug die Häufigkeit von gelegentlichen Bauchschmerzen bei ansonsten gesunden Probanden etwa 14% (Apley und Naish 1958). Nur 12% unserer Patienten gaben an, dass sie in den letzten drei Monaten frei von Bauchschmerzen blieben, im Vergleich etwa drei Viertel der gesunden Kontrollgruppe. So waren Bauchschmerzen das häufigste Symptom bei unseren Patienten und waren bei Kindern tendenziell häufiger als bei Erwachsenen (siehe Abbildung 17).

Bei CF-Patienten sind Schmerzen mit Angstzuständen, Depressionen, Einschränkung der Arbeits- und Alltagsarbeit, schlechter körperlicher Funktion, Schlafstörungen und insgesamt geringerer Lebensqualität verbunden. Auch können die Schmerzen die Adhärenz beeinträchtigen (Masson et al. 2017, Havermans et al. 2013). Wir bestätigen hier, dass CF-Patienten im Vergleich zum Gesunden-Kollektiv signifikant häufiger oder schwerere Einschränkungen in Bezug auf die Vitalität, die körperliche Funktion und den emotionalen Zustand erfahren (siehe Tabelle 5) und dass die QoL-Einschränkungen mit Bauchschmerzen zusammenhängen (siehe Abbildung 16).

Bei CF-Patienten sind der **Gewichtsverlust** bzw. die **ungenügende Gewichtszunahme** ein häufiges Problem. Aufgrund der Malabsorption trotz Enzymsubstitution (Wouthuyzen-Bakker et al. 2011, Kalivianakis et al. 1999) und eines erhöhten Ruheenergiebedarfs (Elborn und Bell 1996) müssen CF-Patienten besonders auf ihre Ernährung achten, um einer Mangelernährung vorzubeugen. Daher verbreiten Appetitmangel und Geschmacksverlust, die jeder vierte bis jeder fünfte unserer Patienten erlebt, erhebliche Sorgen. Darüber hinaus wurde ein Appetitmangel als ein häufiger Indikator für eine Lungenexazerbation bei CF-Patienten festgestellt (Byrnes et al. 2013). Ob Appetitanreger einen Vorteil bei der Bewältigung der Gewichtsabnahme und eines schlechten Ernährungszustands bei CF-Patienten bringen, ist umstritten (Chinuck et al. 2014). Die Ätiologie des CF-bedingten Appetitmangels ist wahrscheinlich multifaktoriellen Ursprungs und ist lange noch nicht vollständig verstanden. Hier sind validierte Scoring-Systeme zur Beurteilung erforderlich, wobei die beste objektive Maßnahme zur Beurteilung des Appetits noch nicht feststeht (Chinuck et al. 2014).

Sodbrennen, Säure-Regurgitation und Reflux anderer Art sind häufige Symptome, die mit Mukoviszidose in Verbindung gebracht werden und als gastroösophagealer

Reflux (GER) subsumiert werden. Im Laufe der Zeit kann GER beschwerliche Komplikationen wie eine Ösophagitis oder Barrett-Ösophagus verursachen und wird dann als GER disease GERD bezeichnet (Maqbool und Pauwels 2017). Insgesamt berichteten 44% unserer Patienten über Sodbrennen und 50% über Reflux-Beschwerden während des gewählten Untersuchungszeitraums, was in etwa der Literatur mit 51% bei Festini et al. (Festini et al. 2004) entspricht. Aber auch in der gesunden Kontrollgruppe waren diese Symptome vergleichsweise häufig (siehe Tabelle 5). Bei den CF-Patienten stellte Sodbrennen jedoch für die Erwachsenen ein viel größeres Problem dar als für Kinder & Jugendliche (siehe Abbildung 17). Dies bestätigen auch unsere vorherigen Beobachtungen und was sicherlich auf den progressiven Charakter von CF zurückzuführen sein könnte. GER macht Patienten mit CF anfälliger für eine pulmonale Aspiration des Mageninhalts (Pauwels et al. 2012) und die Ansäuerung der Atemwege ist mit pulmonalen Exazerbationen verbunden (Maqbool und Pauwels 2017). Für viele CF-Patienten ist die Verwendung von Säureblockern wie Protonenpumpeninhibitoren (PPI) ein Eckpfeiler bei der Behandlung von GER. Bei einem signifikanten Prozentsatz der CF-Patienten bestehen jedoch weiterhin Sodbrennen und Säure-Regurgitationen bei der Therapie (Robinson und DiMango 2014) zur Unterdrückung der Magensäure und der Einsatz von PPI war sogar mit einer erhöhten Häufigkeit von Lungenverschlechterungen bzw. Exazerbationen verbunden (Ayoub et al. 2017). Eine kürzlich veröffentlichte Studie kam zu dem Schluss, dass die GERD bei CF häufig überbehandelt wird und dass mehr Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit der Säuresuppression bei CF erforderlich sind (Maqbool und Pauwels 2017). Die Behandlung der GERD ist herausfordernd und sollte Strategien bzgl. einer Umstellung der Ernährung und Lebensweise sowie pharmakologische und chirurgische Ansätze umfassen.

Im Allgemeinen berichteten unsere Patienten mit **exokriner Pankreasinsuffizienz** (EPI) häufiger über **Darmerkrankungen und Defäkationsbeschwerden** (siehe Abbildung 19). Von den EPI-Patienten hatten 80% Fettstühle und 43% von ihnen berichteten sogar mindestens wöchentlich über das Symptom, wohingegen keiner der PS-Patienten über Fettstühle berichtete (nicht gezeigt). Ebenso gaben 47% der EPI-Patienten an, dass ihr Stuhl gelegentlich übelriechend war, im Vergleich zu keinem der PS-Patienten. Darüber hinaus hatte jeder dritte EPI-Patient drei oder mehr Defäkationen pro Tag, wohingegen die Stuhlfrequenz für alle PS-Patienten normal war mit 1- bis 2-mal pro Tag (nicht gezeigt). In Fällen, in denen schwere CFTR-Mutationen eine exokrine Pankreasinsuffizienz bewirken (weniger als 3% mRNA-Transkriptionsniveau

(Tizzano et al. 1993), ist eine lebenslange Pankreasenzym-Ersatztherapie (PERT) erforderlich (Somaraju und Solis-Moya 2014). Trotz der PERT zeigt jedoch ein signifikanter Prozentsatz der CF-Patienten eine dauerhafte Malabsorption von Fetten (Wouthuyzen-Bakker et al. 2011), was die hohe Häufigkeit von Fettstühlen erklärt. Dies ist möglicherweise auf eine nicht optimale Dosierung oder ineffiziente Verabreichungspläne der Pankreasenzym-Ersatztherapie und Antazida einerseits und auf eine deutlich geringere Einhaltung der Ersatztherapie seitens der Patienten andererseits zurückzuführen (Taylor et al. 1999, Struyvenberg et al. 2017, Modi et al. 2006). Bei denjenigen Patienten, die sich strikt an die PERT halten, jedoch trotzdem mangelernährt sind, können mögliche Gründe systemische Entzündungen, Kurzdarmsyndrome (z. B. nach Mekoniumileus) oder CF-assoziierte und nicht-assoziierte Komorbiditäten sein.

Die Prävalenz für **Obstipation** in unserer Studie betrug für die Gesunden ca. 13%, nach Mugie et al. lag der Median 2011 bei 16% (Mugie et al. 2011). Im Gegensatz gaben nur knapp 10% der CF-Patienten eine Obstipation an. Die Prävalenz für Obstipation bei CF-Patienten entsprach 2010 in einer Studie von van der Doef et al. mit 230 CF-Patienten fast 50% (van der Doef et al. 2010) und ist somit wesentlich höher als in unserer Studie. Ein Grund für die sinkende Prävalenz der Obstipation heute kann sein, dass relativ nebenwirkungsarme Abführmittel heute schneller verschrieben werden, wenn ein Verdacht für Obstipation bei CF-Patienten besteht. Des Weiteren bestätigt der Datensatz der Folgestudie, dass Verstopfungen für die meisten CF-Patienten kein Problem darstellen. Viele Patienten, die an Obstipation leiden, hatten ein distales intestinales Obstruktionssyndrom in der Vergangenheit. So gaben in der Folgestudie dieser Arbeit 8 von 12 DIOS-Patienten an, zuvor eine Obstipation erlitten zu haben.

Bei 12% unserer Patienten wurde zuvor ein **DIOS** diagnostiziert (davon hatten 50% in der Vergangenheit einen Mekonium-Ileus). Von diesen Patienten waren 75% für F508del homozygot und 100% waren EPI. Es besteht ein erhebliches Rezidiv-Risiko in Verbindung mit einer früheren Episode von DIOS, weshalb bei betroffenen Patienten eine proaktive Stuhlregulierung erforderlich sein kann (Abraham und Taylor 2017). Die Empfehlungen zur Verhinderung von DIOS und Verstopfung umfassen die Aufrechterhaltung einer angemessenen Flüssigkeitszufuhr, Bewegung, die Einhaltung der PERT und die Verwendung osmotischer, nicht stimulierender Laxantien (Abraham und Taylor 2017). Sowohl die Bemühungen der Patienten als auch des klinischen CF-Teams ein Wiederauftreten des DIOS zu verhindern, können erklären, dass keine Unterschiede

in Bezug auf Darmstörungen und GI-Symptome bei den DIOS- und den Nicht-DIOS-Kohorten beobachtet werden konnten (siehe Abbildung 18). Jedoch in Bezug auf die symptombedingte Lebensqualität erzielten Patienten mit einem DIOS in der Vergangenheit einen signifikant höheren Score als diejenigen Patienten ohne DIOS-Vorgeschichte (siehe Abbildung 18). Eine kürzlich durchgeführte Langzeituntersuchung von DIOS zeigte, dass sowohl pädiatrische als auch erwachsene CF-Patienten, die an einer wiederkehrenden Darmobstruktion leiden, einen ähnlichen Lungen- und Ernährungsstatus sowie ähnliche Überlebensraten und damit verbundene Morbidität aufweisen wie CF-Patienten, die nicht an einer Darmobstruktion leiden (Lavie et al. 2015). Sie hatten jedoch aufgrund von respiratorischen Exazerbationen eine höhere Anzahl von Krankenhauseinweisungen und wahrscheinlich bedingt durch einen höheren Gebrauch von Antibiotika, auch eine deutliche Mehrbesiedlung mit *Aspergillus* spp (Lavie et al. 2015). Interessanterweise hatten 50% unserer Patienten mit DIOS einen erhöhten Serum-IgG und / oder IgE gegen *A. fumigatus* und bei 25% wurde eine allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA; nicht gezeigt) diagnostiziert (Stevens et al. 2003). Da sowohl die ABPA als auch eine *A. fumigatus*-Infektion und *A. fumigatus*-Allergie ohne ABPA mit aller Wahrscheinlichkeit die Lungenerkrankung bei CF verschlimmern (Moss 2010), kann die damit verbundene Immunpathologie auch Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten haben. Dies ist jedoch eher spekulativ, da 10% unserer Nicht-DIOS-CF-Patienten auch Anzeichen von ABPA zeigten. In dieser Untergruppe waren die mittleren QoL-Domänenpunkte 11,9 (nicht gezeigt).

Die Gesamtanalyse hat gezeigt, dass der CFAbd-Score 3.0 zwischen CF-Patienten und gesunden Probanden mit großer Effektstärke unterscheidet, was die Known-groups-Validität im Sinne der Konstruktvalidität bestätigt. Gleichzeitig zeigen wir hiermit, dass es erhebliche Unterschiede in der Symptombelastung bei Patienten mit CF geben kann und für einen kleinen Teil der Patienten (sowohl PS als auch EPI) sich der Score mit ansonsten gesunden Probanden überlappen wird (siehe Abbildung 21). Es ist durchaus denkbar, dass ein gesunder Mensch dazu neigt, plötzlich auftretenden ungewohnten abdominalen Symptomen größere Bedeutung zu schenken als ein CF-Patient, der diese im Rahmen seiner Krankheit öfters erlebt und einzuschätzen weiß. Es wird darauf hingewiesen, dass wir hier nur eine Momentaufnahme zeigen. Am interessantesten wird es sein, die Symptomatik des Abdomens während des Fortschreitens der Erkrankung zu verfolgen. In dieser Hinsicht sind weitere Analysen

im Gange, bspw. die Bewertung der Test-Retest-Reliabilität und der Veränderungssensitivität.

6.3 Ausblick

Mit der vorliegenden Studie wurden wichtige Erkenntnisse zur Güte des Fragebogens gewonnen. Sie bildet die Grundlage zu seiner Weiterentwicklung. Bspw. wurde auf Basis der empirischen Prüfungen in einer revidierten Folgeversion auf 3 Items verzichtet, um die Güte des Instruments weiter zu steigern. Außerdem wurde die Recall-Periode von 3 Monaten auf 2 Wochen verkürzt, um mögliche Einschränkungen durch Erinnerungsbias zu reduzieren.

Andere psychometrische Instrumente wie der CFQ-R und der PedsQL-Score beziehen sich jeweils auf die vorhergehenden 2 bis 4 Wochen. Ein kürzerer Befragungszeitraum ist für Studien zur Prüfung der Veränderungssensitivität aussagekräftiger, z.B. im Rahmen von Interventionsstudien. Andererseits bietet eine längere Untersuchungsperiode die Chance, seltenere Symptome zu erfassen.

Darüber hinaus soll es für kleinere Kinder eine altersadaptierte Version des Fragebogens geben. Dies ist insbesondere im Hinblick auf Fragen/ Items sinnvoll, die auf Stimmung, Emotionen und andere subjektiv beurteilte Aspekte abzielen und schlecht von den Eltern einschätzbar sind.

7 Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass der CFAbd-Score 3.0 auf dieser Entwicklungsstufe bereits spezifisch genug ist, um Unterschiede zwischen CF-Patienten und Gesunden herauszuarbeiten. Die Prüfung der Konstruktvalidität und Reliabilität bildet die Grundlage für die Weiterentwicklung und Verbesserung des Fragebogens. Mit dieser Arbeit ist ein wichtiger Schritt im Validierungsprozess des CFAbd-Scores gemacht worden. Ziel ist, den CFAbd-Score als standardisierten Fragebogen für die klinische und wissenschaftliche Arbeit zu etablieren.

8 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Abraham JM, Taylor CJ. 2017. Cystic Fibrosis & disorders of the large intestine: DIOS, constipation, and colorectal cancer. *J Cyst Fibros*, 16 Suppl 2:S40-s49.
- Apley J, Naish N. 1958. Recurrent abdominal pains: a field survey of 1,000 school children. *Arch Dis Child*, 33 (168):165-170.
- Ayoub F, Lascano J, Morelli G. 2017. Proton Pump Inhibitor Use Is Associated With an Increased Frequency of Hospitalization in Patients With Cystic Fibrosis. *Gastroenterology Res*, 10 (5):288-293.
- Bagheri-Hanson A, Nedwed S, Rueckes-Nilges C, Naehrlich L. 2014. Intestinal current measurement versus nasal potential difference measurements for diagnosis of cystic fibrosis: a case-control study. *BMC Pulm Med*, 14.
- Barrio R. 2015. Management of endocrine disease: Cystic fibrosis-related diabetes: novel pathogenic insights opening new therapeutic avenues. *Eur J Endocrinol*, 172 (4):R131-141.
- Borowitz D. 2015. CFTR, bicarbonate, and the pathophysiology of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 50 Suppl 40:S24-s30.
- Botton E, Saraux A, Laselve H, Jousse S, Le Goff P. 2003. Musculoskeletal manifestations in cystic fibrosis. *Joint Bone Spine*, 70 (5):327-335.
- Bühner M. 2004. Einführung in die Test- und Fragebogenkonstruktion. München (u.a.): Pearson Studium.
- Byrnes CA, Vidmar S, Cheney JL, Carlin JB, Armstrong DS, Cooper PJ, Grimwood K, Moodie M, Robertson CF, Rosenfeld M, Tiddens HA, Wainwright CE. 2013. Prospective evaluation of respiratory exacerbations in children with cystic fibrosis from newborn screening to 5 years of age. *Thorax*, 68 (7):643-651.
- Castellani C. 2013. CFTR2: How will it help care? *Paediatric Respiratory Reviews*, 14:2-5.
- Chinuck R, Dewar J, Baldwin DR, Hendron E. 2014. Appetite stimulants for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*, (7):Cd008190.
- Dockter G. 2004. Pankreas, Leber, Gallenwege und Magen-Darm-Trakt. *Mukoviszidose-Zystische Fibrose Stuttgart*: Thieme:100-130.
- Eckey HF, Kosfeld R, Rengers M. 2002. *Multivariate statistik*. Springer-Verlag.
- Edwards TC, Emerson J, Genatossio A, McNamara S, Goss C, Patrick DL, Onchiri F, Rosenfeld M. 2018. Initial development and pilot testing of observer-reported outcomes (ObsROs) for children with cystic fibrosis ages 0–11 years. *Journal of Cystic Fibrosis*, 17 (5):680-686.
- Elborn JS, Bell SC. 1996. Nutrition and survival in cystic fibrosis. *Thorax*, 51 (10):971-972.
- Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, Howenstine M, McColley SA, Rock M, Rosenfeld M, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Marshall BC, Sosnay PR. 2017. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*, 181s:S4-S15.e11.
- FDA. 2009. *Guidance for Industry on Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims; Availability*.
- Festini F, Ballarin S, Codamo T, Doro R, Loganés C. 2004. Prevalence of pain in adults with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, 3 (1):51-57.
- Galli F, Battistoni A, Gambari R, Pompella A, Bragonzi A, Pilolli F, Iuliano L, Piroddi M, Dechecchi MC, Cabrini G. 2012. Oxidative stress and antioxidant therapy in cystic fibrosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1822 (5):690-713.
- Greiner M. 2013. *Serodiagnostische Tests: Evaluierung und Interpretation in der Veterinärmedizin und anderen Fachgebieten*. Springer-Verlag.
- Havermans T, Colpaert K, De Boeck K, Dupont L, Abbott J. 2013. Pain in CF: review of the literature. *J Cyst Fibros*, 12 (5):423-430.
- Heinemann ML, Hentschel J, Becker S, Prenzel F, Henn C, Kiess W, Tabori H, Lemke J, Ceglarek U, Thiery J. 2016. Einführung des deutschlandweiten Neugeborenen Screenings für Mukoviszidose. *LaboratoriumsMedizin*, 40 (6):373-384.

- Hirsch T, Wagner T. 2013. Update Mukoviszidose. Cystische Fibrose und andere seltene Lungenerkrankungen. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Hirche TO, Loitsch S, Smaczny C, von Mallinckrodt C, Wagner TOF. 2006. Zystische Fibrose. Der Pneumologe, 3 (5):325-339.
- Hodges CA, Palmert MR, Drumm ML. 2008. Infertility in Females with Cystic Fibrosis Is Multifactorial: Evidence from Mouse Models. Endocrinology, 149 (6):2790-2797.
- Johnson CD, Arbuckle R, Bonner N, Connett G, Dominguez-Munoz E, Levy P, Staab D, Williamson N, Lerch MM. 2017. Qualitative Assessment of the Symptoms and Impact of Pancreatic Exocrine Insufficiency (PEI) to Inform the Development of a Patient-Reported Outcome (PRO) Instrument. Patient, 10 (5):615-628.
- Kalivianakis M, Minich DM, Bijleveld CM, van Aalderen WM, Stellaard F, Laseur M, Vonk RJ, Verkade HJ. 1999. Fat malabsorption in cystic fibrosis patients receiving enzyme replacement therapy is due to impaired intestinal uptake of long-chain fatty acids. Am J Clin Nutr, 69 (1):127-134.
- Kazemi-Shirazi L, Zacharasiewicz A, Smaczny C, Ellemunter H. 2013. Cystische Fibrose. Wiener klinische Wochenschrift Education, 8 (1):15-42.
- Kleme ML, Levy E. 2015. Cystic fibrosis-related oxidative stress and intestinal lipid disorders. Antioxid Redox Signal, 22 (7):614-631.
- Koch A-K, Broemme S, Wollschlaeger B, Horneff G, Keyszer G. 2008. Musculoskeletal manifestations and rheumatic symptoms in patients with cystic fibrosis (CF)—no observations of CF-specific arthropathy. The Journal of rheumatology, 35 (9):1882-1891.
- Kreuter M, Costabel U, Herth F, Kirsten D. 2016. Seltene Lungenerkrankungen Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Lavelle LP, McEvoy SH, Mhurchu EN, Gibney RG, McMahon CJ, Heffernan EJ, Malone DE. 2015. Cystic Fibrosis below the Diaphragm: Abdominal Findings in Adult Patients. RadioGraphics, 35 (3):680-695.
- Lavie M, Manovitz T, Vilozni D, Levy-Mendelovich S, Sarouk I, Weintraub I, Shoseyov D, Cohen-Cymberknok M, Rivlin J, Efrati O. 2015. Long-term follow-up of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis. World journal of gastroenterology, 21 (1):318-325.
- Lefterova MI, Shen P, Odegaard JI, Fung E, Chiang T, Peng G, Davis RW, Wang W, Kharrazi M, Schrijver I, Scharfe C. 2016. Next-Generation Molecular Testing of Newborn Dried Blood Spots for Cystic Fibrosis. J Mol Diagn, 18 (2):267-282.
- Löwe B, Spitzer RL, Gräfe K, Kroenke K, Quenter A, Zipfel S, Buchholz C, Witte S, Herzog W. 2004. Comparative validity of three screening questionnaires for DSM-IV depressive disorders and physicians' diagnoses. Journal of Affective Disorders, 78 (2):131-140.
- Manns MP, Schneidewind S. 2016. Praxis der Hepatologie. Heidelberg: Springer Verlag Berlin.
- Maqbool A, Pauwels A. 2017. Cystic Fibrosis and gastroesophageal reflux disease. J Cyst Fibros, 16 Suppl 2:S2-s13.
- Masson A, Kirszenbaum M, Sermet-Gaudelus I. 2017. Pain is an underestimated symptom in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med, 23 (6):570-573.
- Matthys H, Seeger W. 2008. Klinische Pneumologie. Mit 175 Tabellen. 4., überarb. und aktualisierte Aufl. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin.
- Modi AC, Lim CS, Yu N, Geller D, Wagner MH, Quittner AL. 2006. A multi-method assessment of treatment adherence for children with cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society, 5 (3):177-185.
- Moss RB. 2010. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and Aspergillus infection in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med, 16 (6):598-603.
- Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. 2011. Epidemiology of constipation in children and adults: A systematic review. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 25 (1):3-18.
- Naehrlich L, Stuhmann-Spangenberg M, Barbeno J. 2013. S2-Konsensus-Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“ (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrischen Pneumologie. AWMF, 26:023.
- Nährlich L. 2007. Durchführung und Interpretation des Schweißtests in deutschen Mukoviszidoseambulanzen. Klinische Pädiatrie, 219 (02):70-73.




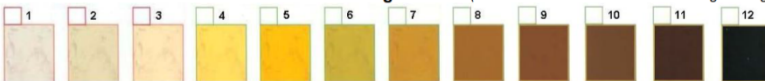
- Nährlich L, Stuhmann-Spangenberg M, Derichs N. 2014. nach der Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“. *Monatsschr Kinderheilkd*, 162:723-724.
- Nährlich L, Bergmann I, Burkhart M, Buss E, Deiters S, Dittrich A, Ellemunter H, Hebestreit H, Nitsche O, Sextro W, Smaczny C, Staab D. 2016. Deutsches Mukoviszidose-Register. Berichtsband 2016.
- Nährlich L, Bergmann I, Burkhart M, Buss E, Deiters S, Dittrich A, Ellemunter H, Hebestreit H, Nitsche O, Held I, Smaczny C, Staab D, Sutharsam S, Wiedemann B. 2017. Deutsches Mukoviszidose-Register. Berichtsband 2017.
- Nährlich L, Bergmann I, Bremer W, Burkhart M, Buss E, Deiters S, Dittrich A, Ellemunter H, Hebestreit H, Held I, Smaczny C, Staab D, Nitsche O, Wiedemann B. 2018. Deutsches Mukoviszidose-Register. Berichtsband 2018. Zahlen Daten und Fakten für Patienten und Angehörige 2018.
- Olesen H, Zolin A, Viviani L, Kerem E. 2010. ECFS patient registry report on 2007 data.
- Ooi CY, Dorfman R, Cipolli M, Gonska T, Castellani C, Keenan K, Freedman SD, Zielenski J, Berthiaume Y, Corey M, Schibli S, Tullis E, Durie PR. 2011. Type of CFTR mutation determines risk of pancreatitis in patients with cystic fibrosis. *Gastroenterology*, 140 (1):153-161.
- Palma AG, Kotsias BA, Marino GI. 2014. [CFTR and ENaC functions in cystic fibrosis]. *Medicina (B Aires)*, 74 (2):133-139.
- Pauwels A, Blondeau K, Dupont LJ, Sifrim D. 2012. Mechanisms of increased gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis. *Am J Gastroenterol*, 107 (9):1346-1353.
- Pier GB, Grout M, Zaidi TS. 1997. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is an epithelial cell receptor for clearance of *Pseudomonas aeruginosa* from the lung. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94 (22):12088-12093.
- Pixabay. 2019. Organe, Anatomie, Gehirn, Niere <https://pixabay.com/de/vectors/organe-anatomie-gehirn-niere-lunge-153547/>.
- Quittner AL, Sawicki GS, McMullen A, Rasouliyan L, Pasta DJ, Yegin A, Konstan MW. 2012. Erratum to: Psychometric evaluation of the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised in a national, US sample. *Qual Life Res*, 21 (7):1279-1290.
- Robinson NB, DiMango E. 2014. Prevalence of gastroesophageal reflux in cystic fibrosis and implications for lung disease. *Ann Am Thorac Soc*, 11 (6):964-968.
- Rodeck B, Zimmer K-P. 2013. Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung. Heidelberg: Springer Verlag Berlin
- Schwarz C, Staab D. 2015. Zystische Fibrose und ihre Komplikationen. *Der Internist*, 56 (3):263-274.
- Sens B, Stern M. 2012a. Berichtsband: Qualitätssicherung Mukoviszidose Bad Honnef: Hippocampus Verlag.
- Sens B, Stern M. 2012b. Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012 Mukoviszidose e.V.
- Sens B, Stern M, Busse O, Damm G, Schlangen M, Wenzlaff P, Wiedemann B, Steinkamp G. 2009. Qualitätssicherung Mukoviszidose. Überblick über den Gesundheitszustand der Patienten in Deutschland 2009.
- Siwamogsatham O, Alvarez J, Tangpricha V. 2014. Diagnosis and Treatment of Endocrine Co-Morbidities in Patients with Cystic Fibrosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 21 (5):422-429.
- Somaraju UR, Solis-Moya A. 2014. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*, (10):Cd008227.
- Somaraju UR, Solis-Moya A. 2016. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 11:Cd008227.
- Sommerburg O, Krulisova V, Hammermann J, Lindner M, Stahl M, Muckenthaler M, Kohlmueller D, Happich M, Kulozik AE, Votava F, Balascakova M, Skalicka V, Stopsack M, Gahr M, Macek M, Jr., Mall MA, Hoffmann GF. 2014. Comparison of different IRT-PAP protocols to screen newborns for cystic fibrosis in three central European populations. *J Cyst Fibros*, 13 (1):15-23.
- Staufer K, Halilbasic E, Trauner M, Kazemi-Shirazi L. 2014. Cystic fibrosis related liver disease--another black box in hepatology. *Int J Mol Sci*, 15 (8):13529-13549.
- Stern M. 2013. Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013.

- Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, Denning DW, Cramer R, Brody AS, Light M, Skov M, Maish W, Mastella G. 2003. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis--state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis*, 37 Suppl 3:S225-264.
- Struyvenberg MR, Martin CR, Freedman SD. 2017. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency - Breaking the myths. *BMC Med*, 15 (1):29.
- Tabori H, Jaudszus A, Arnold C, Mentzel H-J, Lorenz M, Michl RK, Lehmann T, Renz DM, Mainz JG. 2017a. Relation of Ultrasound Findings and Abdominal Symptoms obtained with the CFAbd-Score in Cystic Fibrosis Patients. *Scientific reports*, 7 (1):17465-17465.
- Tabori H, Arnold C, Jaudszus A, Mentzel HJ, Renz DM, Reinsch S, Lorenz M, Michl R, Gerber A, Lehmann T, Mainz JG. 2017b. Abdominal symptoms in cystic fibrosis and their relation to genotype, history, clinical and laboratory findings. *PLoS One*, 12 (5):e0174463.
- Taylor CJ, Hillel PG, Ghosal S, Frier M, Senior S, Tindale WB, Read N. 1999. Gastric emptying and intestinal transit of pancreatic enzyme supplements in cystic fibrosis. *Archives of Disease in Childhood*, 80 (2):149-152.
- Tizzano EF, Chitayat D, Buchwald M. 1993. Cell-specific localization of CFTR mRNA shows developmentally regulated expression in human fetal tissues. *Hum Mol Genet*, 2 (3):219-224.
- Tummler B. 2013. Mutation-specific therapy in cystic fibrosis: the earlier, the better. *Lancet Respir Med*, 1 (8):591-592.
- Tüttelmann F. 2010. Relevante genetische Erkrankungen in der Andrologie. *Uro-News*, 14 (7-8):37-40.
- van der Doef HPJ, Kokke FTM, van der Ent CK, Houwen RHJ. 2011. Intestinal Obstruction Syndromes in Cystic Fibrosis: Meconium Ileus, Distal Intestinal Obstruction Syndrome, and Constipation. *Current Gastroenterology Reports*, 13 (3):265-270.
- van der Doef HPJ, Kokke FTM, Beek FJA, Woestenenk JW, Froeling SP, Houwen RHJ. 2010. Constipation in pediatric Cystic Fibrosis patients: An underestimated medical condition. *Journal of Cystic Fibrosis*, 9 (1):59-63.
- Varni JW, Bendo CB, Denham J, Shulman RJ, Self MM, Neigut DA, Nurko S, Patel AS, Franciosi JP, Saps M, Verga B, Smith A, Yeckes A, Heinz N, Langseder A, Saeed S, Zacur GM, Pohl JF. 2014. PedsQL gastrointestinal symptoms module: feasibility, reliability, and validity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 59 (3):347-355.
- von der Hardt H, Schwarz C, Ullrich G. 2012. Erwachsene mit Mukoviszidose. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 55 (4):558-567.
- Wang YY, Lin YH, Wu YN, Chen YL, Lin YC, Cheng CY, Chiang HS. 2017. Loss of SLC9A3 decreases CFTR protein and causes obstructed azoospermia in mice. *PLoS Genet*, 13 (4).
- Ware JE, Brook RH, Davies AR, Williams KN, Stewart A, Rogers WH, Donald CA, Johnston SA. 1980. Conceptualization and measurement of health for adults in the health insurance study.
- Wouthuyzen-Bakker M, Bodewes FA, Verkade HJ. 2011. Persistent fat malabsorption in cystic fibrosis; lessons from patients and mice. *J Cyst Fibros*, 10 (3):150-158.

9 Anhang

Fragebogen

Code: _____	Datum: ____/____/____ Tag Monat Jahr	Größe: _____	Geschlecht: m <input type="checkbox"/> w <input type="checkbox"/>	Gewicht: _____	Alter: _____	
Fragebogen zu Bauchschmerzen, Verdauungsbeschwerden, Ernährung und Lebensqualität						
Bitte kreuzen Sie bei jeder einzelnen Frage die für Sie/Ihr Kind zutreffende Ziffer an. Bitte denken Sie beim Ausfüllen an die letzten 3 Monaten.	Nie	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast ständig	Immer
1. Bauchschmerzen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
2. Blähungen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
3. Völlegefühl	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
4. Fettauflagerungen auf dem Stuhl/in der Toilette	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
5. Verstopfungen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
6. Sodbrennen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
7. Erbrechen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
8. Übelkeit	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
9. kein Appetit	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
10. sich zum Essen zwingen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
11. Geschmacksminderung	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
12. Aufstoßen von Nahrungsmitteln	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
13. zu viel Zeit mit dem Stuhlgang beschäftigt	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
14. übelriechender Stuhlgang	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
Wie stark sind die Einschränkungen, die Sie/Ihr Kind im Zusammenhang mit Verdauungsbeschwerden erleben?	Kein Problem	Sehr geringes Problem	Kleines Problem	Mittelgradiges Problem	Hochgradiges Problem	Schlechter kann es nicht mehr werden
15. Verdauungsprobleme sind mir peinlich	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
16. Beeinträchtigung von Alltagsaktivität/Arbeit	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
17. Verminderte Leistungsfähigkeit	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
18. Tagesmüdigkeit	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
19. Konzentrationschwäche	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
20. Frustration/Rastlosigkeit/Reizbarkeit	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
21. Traurigkeit	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
22. Probleme beim Einschlafen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
23. Nächtliches Aufwachen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
24. Wenn Sie an die Bauchschmerzen denken,						
- gibt es langfristige Perioden der Beschwerdefreiheit (> 1 Monat)						Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
- gibt es über Monate hinweg (>3 Monate) Bauchschmerzepisoden, die Sie/Ihr Kind in ihrer täglichen Aktivität einschränken						Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
25. Gibt es Nahrungsmittel die Sie/Ihr Kind nicht vertragen/verträgt?						Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
Wenn ja, welche?	Was passiert dann?					
26. Welche der oben genannten Beschwerden (Punkt 1 bis 12) belasten Sie/Ihr Kind am meisten?						

27. Wo würden Sie auf einer Skala von 1 bis 10 die Bauchschmerzen einordnen?
(bitte die entsprechende Zahl auf der Skala anzeichnen)
- Keinerlei Schmerzen 0 2 4 6 8 10
Erträglich, leicht Ziemlich schlimm, mäßig Sehr schlimm, stark So schlimm wie nie
- 
28. Wie lange dauern die Schmerzen meist an?
(Minuten)
- ☐ 0 ☐ < 45 ☐ 45-90 ☐ 91-180 ☐ 181-360 ☐ > 360
29. Haben Sie/Ihr Kind Schmerzen beim Stuhlgang?
(bitte die entsprechende Zahl auf der Skala anzeichnen)
- Keinerlei Schmerzen 0 2 4 6 8 10
Erträglich, leicht Ziemlich schlimm, mäßig Sehr schlimm, stark So schlimm wie nie
- 
30. Wie ist die Stuhlkonsistenz in den letzten 3 Monaten gewesen?
(bitte ankreuzen – Mehrfachnennungen möglich)
- 
31. Wie ist die Stuhlfarbe in den letzten 3 Monaten gewesen? (bitte ankreuzen – Mehrfachnennungen möglich)
- 
32. Anzahl der Stühle pro Tag? ☐ 1-2 ☐ 3-5 ☐ 6-8 ☐ >8 ☐ < jeden 2ten Tag ☐ jeden 2ten Tag
33. Wie viel Zeit verbringen Sie oder Ihr Kind auf der Toilette mit dem Stuhlgang pro Tag?
34. Gab es Episoden einer ernsthaften Darmverstopfung (DIOS)? Ja ☐ Nein ☐
Wenn ja, wie oft? Wann zuletzt?
35. Gab es im letzten Jahr Analprolapse (Darmvorfall)? Ja ☐ Nein ☐
36. Nehmen Sie/Ihr Kind Enzyme ein? Ja ☐ Nein ☐
Wie viele Einheiten/Tag (Summe aus Granulat 5000 IE und Kps á 10- / 25- / 40 000IE)?
Wie oft werden die Enzyme vergessen?
☐ Nie ☐ Selten ☐ Gelegentlich ☐ Häufig ☐ Fast ständig ☐ Immer
37. Nehmen Sie/Ihr Kind UDC (Ursofalk) ein? Ja ☐ Nein ☐
Wenn ja, wie viele Tbl (von 250mg) Wie oft?
38. Nehmen Sie/Ihr Kind Antazida (Omeprazol, Antra, Panthozol) ein? Ja ☐ Nein ☐
Wenn ja, wie oft? ☐ Täglich ☐ bei Bedarf ☐
39. Gab es in den letzten 3 Monaten eine Antibiotikatherapie? Ja ☐ Nein ☐
☐ Inhalation ☐ Tablette/Saft ☐ iv.-Therapie
Wenn ja, wann?
40. Nehmen Sie/Ihr Kind Zusatznahrung (Nutrini/Fresubin)? Ja ☐ Nein ☐
Wenn ja, was? Wie oft?
41. Nehmen Sie/Ihr Kind Nahrungsergänzungsmittel? Ja ☐ Nein ☐
☐ Probiotika (z.B. Symbiolact) ☐ Vitaminpräparate (ADEK) ☐ Zink ☐ Selen
Wenn ja, welche? Wie oft?

Danksagung

Ich möchte danke sagen an:

- **PD Dr. habil J. Mainz**, meinen Doktorvater, für die Betreuung dieser Arbeit, der freundlichen Hilfe und seiner Ideengebung, die mir einen kritischen Zugang zu dieser Thematik eröffnete. Auch besonderen Dank dafür, dass er mir trotz des Wechsels der Universität weiter zur Verfügung stand und eine regelmäßige Kommunikation ermöglichte,
- **Dr. A. Jaudszus**, die mir jederzeit bestens in Sachen Bearbeitung und wissenschaftlicher Betreuung hilfsbereit zur Seite stand. Vielen Dank für ihre mehrfache Durchsicht dieser Abhandlung, ihre kritischen Betrachtungen und differenzierten Anmerkungen sowie für die Überlassung notwendiger Quellen und Dokumente. Auch danke ich für die aufbauenden Worte bei Durststrecken und die Möglichkeit, mich jederzeit melden zu können,
- meinen ehemaligen Grundschul- und Gymnasiallehrern **Frau Neunübel** und **Herrn Jörgeling**, die es mir ermöglichten, die Studie an den Schulkindern durchzuführen,
- alle **Patienten des Jenaer CF-Zentrums** und ihren Eltern sowie allen **gesunden Teilnehmern** für ihre Unterstützung,

und nicht zuletzt **meiner Familie und meinem Freund** für ihre unglaublich hilfreiche Unterstützung, ihr Verständnis bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit, ihren Glauben an mich und die mir jederzeit Mut zusprachen.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des epithelialen Ionentransports bei Gesunden und bei Zystischer Fibrose Patienten.....	8
Abbildung 2: Überblick über die klinische Manifestation der Mukoviszidose.....	10
Abbildung 3: Median der Lebenserwartung in Jahren von 1940 bis 2012.....	11
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Mutationsklassen des CFTR- Gens ...	13
Abbildung 5: Schematische Darstellung der diagnostischen Schritte bei CF	20
Abbildung 6: Multifaktorielle Ursachen der abdominalen Symptome bei CF	23
Abbildung 7: Visuelle Analogskala (VAS)	26
Abbildung 8: Bristol-Stuhlformen-Skala	28
Abbildung 9: Stuhlfarbentarte nach BASCA.....	28
Abbildung 10: Rekrutierung Gesunde und CF-Patienten im Überblick.....	30
Abbildung 11: Auswertung Score-Punkte unter Rücksicht von Nahrungsmittelunverträglichkeiten bei Gesunden	31
Abbildung 12: Altersverteilung Gesunde und CF-Patienten	32
Abbildung 13: Erreichte Score Punkte Gesunde vs. CF-Patienten im Überblick.....	37
Abbildung 14: Detaillierte Darstellung der Score-Punkte Gesunde vs. CF-Patienten	38
Abbildung 15: Unterschiede in den Domain-Punkten für Gesunde und CF-Patienten. Je höher die Domain-Punkte, desto häufiger bzw. stärker die Symptome innerhalb der jeweiligen Domain.	39
Abbildung 16: Patienten mit Bauchschmerzen haben im Befragungszeitraum gleichzeitig mehr GI-Beschwerden und Einschränkungen in der Lebensqualität als Patienten ohne Bauchschmerzen.....	41
Abbildung 17: Unterschiede zwischen den Altersgruppen bzgl. Bauchschmerzen, Sodbrennen, Übelkeit	41
Abbildung 18: CF-Patienten mit DIOS in ihrer Vergangenheit scoren höher in der Domain „Einschränkungen in der Lebensqualität“ als Patienten ohne DIOS	42
Abbildung 19: Pankreasinsuffiziente (PI) CF-Patienten haben signifikant mehr Probleme mit dem Stuhlgang als suffiziente (PS) Patienten	42
Abbildung 20: ROC-Kurve des CFAbd-Scores.....	43
Abbildung 21: Darstellung des Cut-offs für Gesunde und CF-Patienten	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die erhobenen Daten mittels CFAbd-Score 3.0	24
Tabelle 2: Detailbetrachtung der Merkmale des CF-Patienten-Kollektivs	33
Tabelle 3: Mustermatrix mit standardisierten partiellen Regressionsgewichten der Items auf die Faktoren/Domains	35
Tabelle 4: Angabe des Cronbach's α -Koeffizienten für die jeweilige Domain	36
Tabelle 5: Betrachtung der einzelnen Symptome für Gesunde vs. CF-Patienten sowie deren Signifikanzniveau	39
Tabelle 6: Spezifität und Sensibilität bei unterschiedlichen Cut-offs	44

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

- **PD Dr. med. habil. Jochen G. Mainz**, Kinderklinik des Universitätsklinikum Jena (UKJ), Leiter des CF-Zentrums für Kinder und Erwachsene, Studienleiter
- **Dr. rer. nat. Anke Jaudszus**, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ernährungswissenschaftlerin, Mukoviszidosezentrum
- **Dr. rer. nat. Christin Arnold**, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ernährungswissenschaftlerin, Mukoviszidosezentrum
- **Dr. rer. pol. Thomas Lehmann**, Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Datenwissenschaften, Mitarbeiter Medizinische Statistik und Epidemiologie

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Berlin, den 20. Juni 2019

Elisa Zeman

